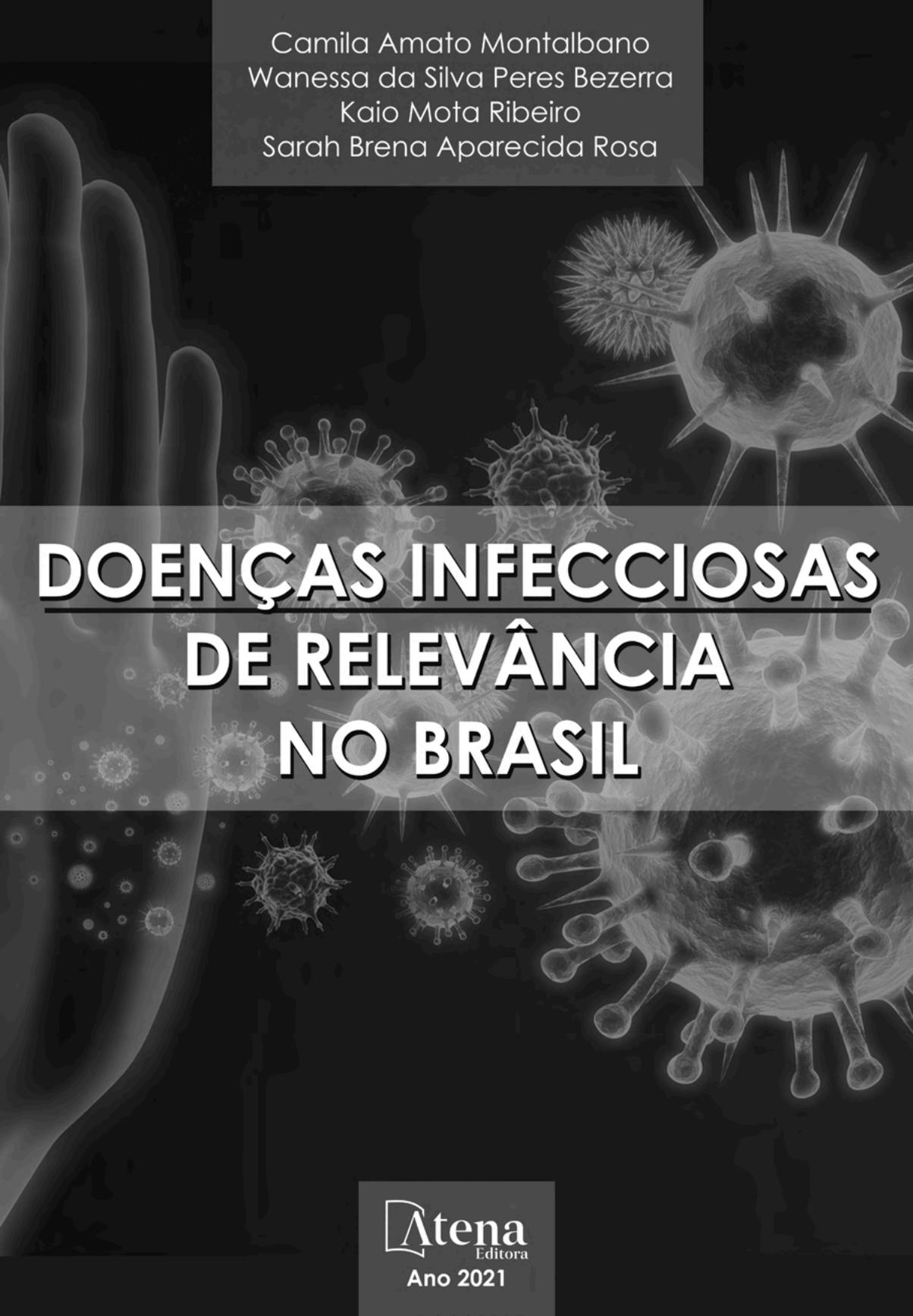
Camila Amato Montalbano
Wanessa da Silva Peres Bezerra
Kaio Mota Ribeiro
Sarah Brena Aparecida Rosa
DOENÇAS INFECCIOSAS
DE RELEVÂNCIA
NO BRASIL
Atena
Editora
Ano 2021

Camila Amato Montalbano
Wanessa da Silva Peres Bezerra
Kaio Mota Ribeiro
Sarah Brena Aparecida Rosa
DOENÇAS INFECCIOSAS
DE RELEVÂNCIA
NO BRASIL
Atena
Editora
Ano 2021

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Camila Alves de Cremo
Daphynny Pamplona
Luiza Alves Batista
Maria Alice Pinheiro
Natália Sandrini de Azevedo
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Luiza Alves Batista

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Ciências Biológicas e da Saúde

Doenças infecciosas de relevância no Brasil

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Autores: Camila Amato Montalbano
Wanessa da Silva Peres Bezerra
Kaio Mota Ribeiro
Sarah Brena Aparecida Rosa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D651 Doenças infecciosas de relevância no Brasil / Camila Amato Montalbano, Wanessa da Silva Peres Bezerra, Kaio Mota Ribeiro, et al. - Ponta Grossa - PR, 2021.

Outra autora
Sarah Brena Aparecida Rosa

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-610-9
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.109212710

1. Doenças infecciosas. 2. Infecção. 3. Saúde. I. Montalbano, Camila Amato. II. Bezerra, Wanessa da Silva Peres. III. Ribeiro, Kaio Mota. IV. Título.

CDD 616.9

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

Ano 2021

Ciências Biológicas e da Saúde

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

Ano 2021

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce,* ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

PREFÁCIO

As doenças infecciosas fazem milhões de vítima pelo mundo todos os anos e muitas dessas doenças encontram-se negligenciadas pela mídia, pelas autoridades e pela população em geral, principalmente àquelas que são endêmicas de países tropicais. Baixa renda, baixo nível escolar, moradias precárias, acúmulo de lixo, ausência de rede de esgoto, utilização de água inadequada para o consumo humano, desinformação e pouco acesso aos serviços de saúde são alguns fatores que favorecem estas doenças, além do clima que não seleciona classes sociais.

Outras doenças não negligenciadas e/ou não tropicais tendem a afetar o mundo inteiro, situação denominada pandemia. Este tipo de patologia seleciona pouco ou nada a população acometida e normalmente são patologias transmitidas de ser humano para ser humano e acometem principalmente o sistema respiratório.

O fato é que atingindo o mundo inteiro ou pequenas comunidades, todas as doenças merecem atenção. As pesquisas devem acontecer para todas elas. Há muitas patologias sem vacina, sem tratamento adequado ou difíceis de serem diagnosticadas e que fazem muitas vítimas.

Há também a necessidade de que os profissionais da saúde tenham o conhecimento delas para poderem auxiliar na promoção à saúde e prevenção de doenças, bem como na busca pela cura e prevenção de agravos. Sendo assim, esta obra visa oferecer informações acerca das doenças infecciosas de maior relevância no Brasil. Estudantes de graduação, pós-graduação e profissionais da área da saúde são o público alvo.

Alguns capítulos foram escritos por acadêmicos de cursos de graduação em medicina juntamente com mestres e doutores da área de doenças infecciosas e parasitárias, estimulando assim a escrita de graduandos e a prática da orientação de mestrandos e doutorandos. Outros capítulos foram escritos integralmente por mestres e/ou doutores cujas pesquisas científicas foram desenvolvidas em torno daquele microrganismo. Esperamos poder levar conhecimento e aprendizado a cada leitor. Enfim, boa leitura, bons estudos.

Camila Amato Montalbano

SUMÁRIO

SEÇÃO I: ARBOVIROSES

SEÇÃO IV: OUTRAS DOENÇAS INFECCIOSAS

SEÇÃO I: ARBOVIROSES

DENGUE

Dengue é um arbovírus, ou seja, trata-se de um vírus transmitido por mosquitos. O vírus faz parte da família *Flaviviridae* e a doença pode ser assintomática ou sintomática. Se sintomática dura normalmente de dois a sete dias com a presença de febre elevada de início repentino, cefaleia, fraqueza, mialgia, artralgia, prostração e a dor retroorbitária (HTUN; XIONG; PANG, 2021; TRAN *et al*., 2021).

Alguns indivíduos podem evoluir para fase crítica, apresentando sinais de alarme, como hipotensão postural, dor abdominal intensa, hepatomegalia e sangramento de mucosa. Há também a possibilidade de o enfermo apresentar dengue grave com hemorragias, choque ou acometimento de órgãos vitais (BRASIL, 2016).

Acredita-se que a doença chegou ao Brasil no século XVIII através de navios negreiros. Estes navios transportavam escravos negros de países africanos para trabalharem no Brasil. A precariedade da higiene, transmitia essa e outras doenças. Nos navios vieram mosquitos e diversos vírus africanos (INSTITUTO RENÉ RACHOU, 2021).

Outros arbovírus acometem a população brasileira, logo se torna de suma importância o conhecimento do diagnóstico diferencial, principalmente, Zika e chikungunya. Febre amarela e Leishmaniose possuem vetores diversos das doenças a pouco citadas e, portanto, acometem regiões específicas do Brasil. Além disso, estas duas últimas, apresentam sintomatologias específicas, já dengue, chikungunya e Zika são difíceis de distinguir por apresentarem sinais e sintomas muito semelhantes (BRASIL, 2016).

As alterações laboratoriais mais frequentes são elevação das transaminases, da proteína C reativa, hemoconcentração, linfocitopenia, trombocitopenia e presença de linfócitos atípicos (BARROS, L. P. S. *et al*., 2008).

Nos últimos 40 anos, a dengue tem sido um grave problema de saúde pública. A epidemia tomou conta de todos os Estados brasileiros. As diversas ações de controle da doença têm sido pouco efetivas: campanhas de incentivo ao não acúmulo de água parada, fumacê de inseticidas e o incentivo ao uso de repelentes. As ações são as mesmas desde os anos 1980 e há necessidade de inovação, o que acontece pouco, devido ao fato de a dengue ser uma doença tropical negligenciada (INSTITUTO RENÉ RACHOU, 2021).

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA

Os pesquisadores acreditam que o vírus da dengue tenha surgido a partir de agentes virais presentes em primatas da Malásia, e que esta transmissão tenha sido iniciada pelo elevado crescimento populacional o qual levou os seres humanos a construírem moradias próximas às florestas, propiciando o acesso dos mosquitos, contaminados ou não, aos indivíduos. Acredita-se ainda que, a partir de mutações ocorridas neste primeiro contato, surgiram os diversos sorotipos (TIMMERMAN; NUNES; LUZ, 2012).

Os agentes etiológicos da febre amarela e da dengue foram os primeiros microrganismos a serem chamados de vírus, a partir de 1902, porém o isolamento do vírus da dengue só ocorreu em 1943. No ano seguinte Sabin identificou um outro vírus na Nova Guiné e percebeu que as características genéticas eram diferentes, chegando à conclusão à dois sorotipos de um mesmo vírus, denominado sorotipo 1 e 2 (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999; SANTOS, 2021).

Em 1956, participantes do curso de "epidemia da dengue hemorrágica" descobriram mais dois sorotipos diferentes da dengue no sudeste asiático, denominando-os sorotipo 3 e 4. Em 2013 fora descoberto o DENV5, na Malásia, ainda não identificado no Brasil (SANTOS, 2021).

O *Aedes aegypti* surgiu na África e de lá se espalhou para as Américas e Ásia através de viajantes por meio marítimo. Acredita-se que a doença chegou ao Brasil no século XVIII através de navios negreiros. Estes navios transportavam escravos negros de países africanos para trabalharem no Brasil. Os ovos do mosquito podem resistir, sem o contato com a água, por até um ano, fato este que facilitou o processo de transporte deles até o país. Há referências de epidemias de dengue em 1916, em São Paulo, e em 1923, em Niterói, contudo não fora realizado diagnóstico laboratorial confirmatório (INSTITUTO RENÉ RACHOU, 2021).

A Organização Pan-Americana de Saúde conseguiu erradicar o *A. aegypti* em vários países americanos, incluindo o Brasil, através de uma grande campanha realizada em 1955. No entanto, a campanha não chegou ao fim e o mosquito permaneceu presente em países como o Suriname, Venezuela, nas Guianas e sul dos Estados Unidos, tornando a propagar-se para outras localidades pelo mundo. Em 1963, foi comprovada a circulação dos sorotipos DENV-2 e DENV-3 em vários países. Nos anos 1960, o Brasil novamente apresentava o vetor em suas maiores cidades. Em 1977, o sorotipo DENV-1 foi introduzido nas Américas, inicialmente pela Jamaica (TIMMERMAN; NUNES; LUZ, 2012).

A primeira epidemia documentada no Brasil clínica e laboratorialmente ocorreu em 1981, em Boa Vista (Roraima), causada pelos sorotipos DENV-1 e DENV-4. No ano de 1986, com a introdução do sorotipo DENV-1 no Rio de Janeiro, foram registradas epidemias em diversos Estados. A introdução do sorotipo DENV-2 ocorreu também pelo Rio de Janeiro em 1990. O DENV-3 surgiu no mesmo Estado dez anos depois e apresentou rápida dispersão para 24 estados do país no período de 2001-2003. O DENV-4 foi reintroduzido no país em 2010 no estado de Roraima e dali se espalhou para o resto do país (INSTITUTO RENÉ RACHOU, 2021).

No Brasil a dengue apresenta ciclos endêmicos e epidêmicos, com epidemias explosivas ocorrendo a cada 4 ou 5 anos. Em 1998, a média de internações era de 4/100.000 habitantes; no período de 2000-2010, essas internações passaram a 49.7/100.000 habitantes. As maiores epidemias detectadas até o momento ocorreram nos anos de 1998,

2002, 2008, 2010 e 2011. O ano de 2010 foi o mais crítico: aproximadamente um milhão de casos foram notificados (INSTITUTO RENÉ RACHOU, 2021).

Acredita-se que em decorrência da pandemia do SARS-COV-2, tenha acontecido aumento da subnotificação da dengue no biênio 2020-2021 e há relato de casos de dengue sendo notificados como Covid-19. Em estudo publicado em abril de 2021, mostrou-se que o Estado de Sergipe notificou 3442 casos de dengue no ano de 2019 e no ano de 2020 foram notificados apenas 912, conforme o gráfico a seguir (NASCIMENTO *et al.*, 2021).

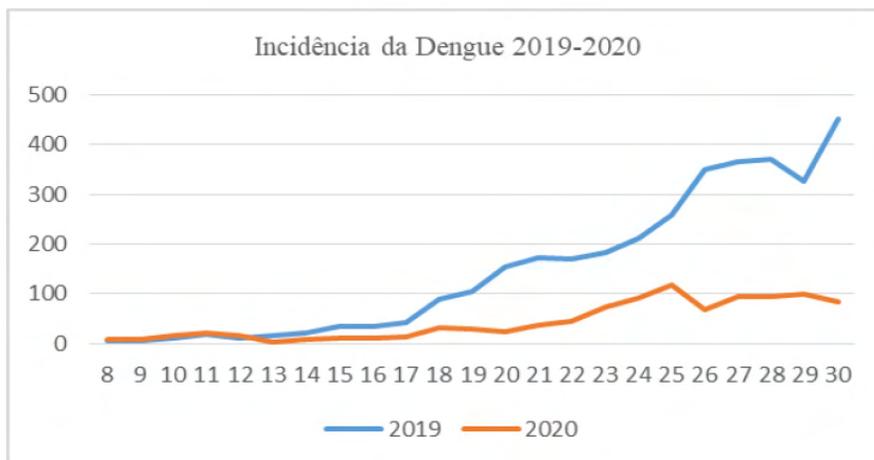



Figura 1.1: Gráfico de comparação da incidência de dengue nos anos de 2019 e 2020. Fonte: Nascimento *et al.*, 2021.

EPIDEMIOLOGIA E OS VETORES

As arboviroses são um grave problema de saúde pública que ocorre de maneira emergente. Estima-se que existam 545 espécies de arbovírus associadas a zoonoses. Existem cinco famílias de arbovírus de importância médica: *Bunyaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Reoviridae* e *Rhabdoviridae*. Dengue (DENV), juntamente com Febre Amarela (YFV) e Zika (ZIKV) são vírus da família *Flaviviridae*. As condições climáticas adversas, em consequência do aquecimento global, associadas à não colaboração da população no combate e a fácil adaptação do mosquito às condições da vida urbana e aos inseticidas, agravam ainda mais essa situação (LOPES; LINHARES; NOZAWA, 2014; SANTOS, 2021).

A epidemia de dengue interfere na economia de diversos países. O grande número de pessoas doentes gera hospitalizações e traz prejuízos não apenas à saúde pública, mas também ao mercado de trabalho que fica sem o funcionário. Cerca de 42% do total de gastos para o combate à dengue nas Américas ocorre no Brasil. (OLIVEIRA *et al.*, 2009; COELHO, 2008; TEICH; ARINELLI; FAHHAN, 2018).

Mato Grosso do Sul é um dos Estados brasileiros que ocupa sempre as primeiras posições em número de casos de dengue. Os primeiros casos de dengue no Estado foram registrados em janeiro de 1990 e foram 9.757, com o sorotipo DEN-1. O dengue hemorrágico, como era chamada um dos tipos de dengue grave na época, fora registrado pela primeira vez na capital do Estado em 1995, juntamente com uma grande epidemia causada ainda pelos sorotipos 1 e 2, com 2.318 casos. Em 2007, o Estado teve sua maior epidemia de dengue, totalizando 69.378 notificações, sendo 44.695 na Cidade de Campo Grande, maior número de casos por habitante já visto em uma capital brasileira (1 caso/ 16 habitantes). Contudo é exemplar que capital do Mato Grosso do Sul, tenha conseguido uma baixíssima taxa de letalidade neste ano. (CÂMARA, *et al*., 2007; UEHARA *et al*., 2006; COELHO, 2008).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 2,5 bilhões de pessoas – 2/5 da população mundial – estão sob risco de contrair dengue e que ocorram anualmente cerca de 50 milhões de casos. Desse total, cerca de 550 mil necessitam de hospitalização e pelo menos 20 mil morrem em consequência da doença. No Brasil, a doença está presente em todos os estados, e circulam os 4 sorotipos o que é um grande risco para o surgimento de formas mais graves da doença (CÂMARA, *et al*., 2007; INSTITUTO RENÉ RACHOU, 2021; BRASIL, 2009; UEHARA, *et al*., 2006).

De 01 de janeiro de 2021 até 29 de maio de 2021 foram notificados 348.508 casos prováveis (taxa de incidência de 164,6 casos por 100 mil hab.) de dengue no Brasil. Em comparação com o ano de 2020, houve uma redução de 57,4% de casos registrados para o mesmo período. Este dado não é muito fidedigno uma vez que a subnotificação aumentou devido à pandemia da Covid-19 (BRASIL, 2021a; NASCIMENTO *et al*, 2021).

A primeira iniciativa governamental para o combate da dengue no Brasil foi o PEAa (Programa de erradicação do *A. aegypti*) que estabelecia metas para a eliminação do seu vetor, baseada apenas no controle químico. O projeto fracassou e tornou-se a ter aumento da incidência de dengue, bem como o aumento do risco de casos graves de dengue com hemorragia (BRASIL, 2002).

Sendo assim, em 2002 o Programa Nacional de Controle da Dengue – PNCD foi criado. Com ele, houve uma redução de 25% do número de casos notificados no país e os casos de febre hemorrágica da dengue reduziram em 3%. O PNCD contou com a contratação e capacitação de agentes sanitários para fiscalização de imóveis, modernização das estruturas de laboratórios de diagnóstico, aquisição de equipamentos para pulverização de inseticidas e veículos e programas de educação ambiental (COELHO, 2008; CORRÊA; FRANÇA, 2007; BRASIL, 2002).

O SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) é uma ferramenta que permite às Vigilâncias Epidemiológicas dos municípios e dos estados divulgarem seus dados de notificações de doenças registradas por estes a fim de garantir (BRASIL, 2002).

Em relação ao vetor, sabe-se que é possível isolar o vírus da dengue de dos *Aedes* das espécies *aegypti, albopictus e polynesiensis*. Estes transmitem o vírus somente quando infectados e, através da picada da fêmea, que acontece normalmente durante o dia (ARAGÃO *et al.,* 2010; TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999; SANTOS *et al.,* 2011).

O *Aedes aegypti* é o transmissor mais importante nas Américas. Ele é típico das florestas africanas e, ao chegar no Brasil no século XVIII, não encontrou dificuldade em se adaptar às selvas nacionais. A alimentação dos mosquitos em geral é baseada na ingestão de carboidratos, oriundos do consumo de seiva de plantas. A hematofagia está relacionada com a viabilização dos embriões e é um aspecto importante para a longevidade de fêmeas, as quais se utilizam principalmente de ocos de árvores para depositar seus ovos. A ingestão sanguínea por machos acontece muito pouco, atingindo o máximo de uma picada em toda sua vida, não sendo possível realizar transmissão de arbovírus (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

Com o crescimento do perímetro urbano e do desmatamento, o *Aedes aegypti* se domesticou e se adaptou ao ambiente do ser humano. A água parada passou a ser seu criadouro e a hematofagia passou a ser o pasto principal da espécie, principalmente das fêmeas que conseguem fazer ingestões múltiplas de sangue durante um único ciclo reprodutivo, aumentando as chances de se infectar e de transmitir os arbovírus. O *Aedes albopictus* continuava a ser selvagem e acometer mais a zona rural, porém na última década tem se adaptado cada vez mais a urbanização, uma vez que a agressão ao meio ambiente continua crescendo (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999; SANTOS, 2021).

A transmissão da dengue acontece principalmente nos meses quentes, devido ao fato de que o ciclo reprodutivo do *Aedes aegypti* é sensível às variações de temperaturas (CÂMARA, *et al*., 2007).

No PNCD (Programa Nacional de Combate à dengue) criado em 2002, estavam previstos três eixos para o combate do vetor: controle mecânico, biológico e químico (SANTOS, 2021).

Nas Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue, a última versão publicada em 2009, têm-se quatro métodos de controle destes vetores: mecânico, biológico, legal e químico. O controle mecânico visa a proteção, a destruição ou a destinação adequada de criadouros por parte da população com a ajuda dos agentes comunitários de saúde (pneumáticos, garrafas, vasos de plantas, tampar reservatórios de água, assegurar coleta de lixo adequada). O controle biológico consiste em utilizar microrganismos para destruição de mosquitos e/ou vírus. Vem-se adotando o uso do *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti). O Bti tem elevada propriedade larvicida e seu mecanismo de atuação baseia-se na produção de endotoxinas proteicas que, quando ingeridas pelas larvas, provocam sua morte (BRASIL, 2009).

Recentemente foi incorporado também o método Wolbachia como controle biológico nas cidades de Rio de Janeiro (RJ), Niterói (RJ), Campo Grande (MS), Belo Horizonte (MG) e Petrolina (PE). Wolbachia é uma bactéria presente em cerca de 60% dos insetos, inclusive em alguns mosquitos. No entanto, não é encontrada naturalmente no Aedes aegypti. Quando presente neste mosquito, a Wolbachia impede que os vírus da dengue, Zika, chikungunya e febre amarela urbana se desenvolvam dentro dele, contribuindo para redução destas doenças. (WORLD MOSQUITO PROGRAM, c2021).

O controle legal é aquele que se apoia em leis que auxiliam no combate ao vetor como por exemplo legislações que auxiliam na fiscalização de ferros-velhos, terrenos baldios, casas fechadas e terrenos e casas sem o adequado asseio para evitar criadouros. Essas leis servem de apoio para orientar a população e gerar penalidades aos infratores. Por fim o controle químico, o qual se utiliza se utiliza de inseticidas (carbamatos, organofosforados, piretróides, entre outros) para eliminar larvas e mosquitos e cujos princípios ativos são recomendados por especialistas em praguicidas da OMS (BRASIL, 2009).

Infelizmente o Aedes tem criado resistência a diversos pesticidas devido a aplicações repetidas e contínuas dos mesmos, tornando estes produtos ineficazes no combate à dengue (SANTOS, 2021).

SINTOMATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

A infecção pelo vírus dengue pode ser assintomática ou sintomática. Se sintomática, pode variar de oligossintomática até quadros graves e óbito. Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação (BRASIL, 2016).

A fase febril dura de 2 a 7 dias, iniciando com febre elevada de início repentino (39ºC a 40ºC) e podendo ser acompanhada de cefaleia, fraqueza, mialgia, artralgia, prostração e a dor retroorbitária. O exantema maculopapular pruriginoso ou não tende a surgir em 50% dos casos quando do desaparecimento da febre. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia podem estar presentes. Após a fase febril, a maioria dos pacientes recupera-se com melhora do estado geral e retorno do apetite (HTUN; XIONG; PANG, 2021; TRAN *et al.*, 2021).

A fase crítica não acontece em todos os pacientes acometidos pela doença e quando acontece ocorre com o declínio da febre entre o 3º e 7º dia de sintomas juntamente com o surgimento dos sinais de alarme (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Os sinais de alarme devem ser pesquisados durante todo o período da enfermidade, a maioria deles advém do aumento da permeabilidade vascular, a qual marca o início do deterioramento clínico do paciente e sua possível evolução para o choque por extravasamento de plasma. Estes sinais são: hipotensão postural e/ou lipotimia, aumento

progressivo do hematócrito, hepatomegalia maior do que 2 cm, dor abdominal intensa e contínua (referida ou à palpação), vômitos persistentes, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), sangramento de mucosa e letargia e/ou irritabilidade (BRASIL, 2016).

As formas graves da doença podem apresentar extravasamento de plasma, levando ao choque ou acúmulo de líquidos com desconforto respiratório, sangramento grave ou sinais de disfunção de órgãos como o fígado, os pulmões, os rins, o coração e o sistema nervoso central. O extravasamento plasmático pode ser notado pelo aumento do hematócrito no hemograma, quanto maior sua elevação maior será a gravidade do quadro do paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

O choque na dengue é um quadro grave de hipotensão devido à perda de plasma através do extravasamento, ocorre em média entre os dias quatro ou cinco de sintomas da doença, geralmente precedido por sinais de alarme. O choque na dengue é de rápida instalação e tem curta duração. Podendo levar o paciente ao óbito em um intervalo de 12 a 24 horas ou a sua recuperação rápida, após terapia antichoque apropriada (HTUN; XIONG; PANG, 2021).

O choque prolongado e hipoperfusão de órgãos resulta no comprometimento destes, bem como em acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada. Isso, por sua vez, pode levar a hemorragias graves, causando diminuição de hematócrito agravando ainda mais o choque (TRAN *et al.*, 2021).

Considera-se hipotensão a pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg ou pressão arterial média (PAM) menor que 70 mmHg em adultos. Em adultos é muito significativa a diminuição da PAM associada a taquicardia. Podem ocorrer síndrome da angústia respiratória, pneumonites e sobrecargas de volume e alterações cardíacas graves (insuficiência cardíaca e miocardite) (BRASIL, 2016).

As miocardites por dengue apresentam principalmente alterações do ritmo cardíaco (taquicardias e bradicardias), inversão da onda T e do segmento ST com disfunções ventriculares (diminuição da fração da ejeção do ventrículo esquerdo).

Há também a possibilidade de ocorrer hemorragia grave sem choque prolongado. Em indivíduos com úlcera péptica ou gastrite há mais chances de ocorrência de sangramento no aparelho digestório. A ingestão de ácido acetil salicílico (AAS), anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e anticoagulantes também predispõem a este sinal. Nem sempre há trombocitopenia e hemoconcentração (TRAN *et al.*, 2021).

Na fase de recuperação há reabsorção gradual do conteúdo extravasado com progressiva melhora clínica. É importante estar atento às possíveis complicações relacionadas à hiper-hidratação. Nesta fase o débito urinário se normaliza ou aumenta, podem ocorrer ainda bradicardia e mudanças no eletrocardiograma (BRASIL, 2016).

Além das fases da doença, é importante conhecer também a classificação de risco. Em 2009 a WHO anunciou uma nova classificação de dengue a qual permite a realização de uma triagem mais eficaz aos pacientes com dengue ou suspeita da doença, bem como o manejo clínico. Esta nova classificação visou trazer maior clareza sobre a gravidade das apresentações clínicas em comparação com a classificação de dengue de 1997 (HTUN; XIONG; PANG, 2021).

Dengue tem um amplo espectro de apresentações clínicas, enquanto a maioria dos pacientes se recupera após um período de sintomatologia incapacitante, mas não grave, e uma pequena proporção progride para doença grave. Triagem, tratamento apropriado e a decisão de onde e como esse tratamento deve ser feito (em um estabelecimento de saúde ou em casa) são influenciados pela classificação da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

As infecções sintomáticas pelo vírus da dengue foram agrupadas em três categorias: febre indiferenciada, dengue e dengue grave, sendo que esta última foi classificada em quatro graus de gravidade. Os graus III e IV são definidos como síndrome do choque da dengue (HTUN; XIONG; PANG, 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Caso provável de dengue	**Dengue com sinais de alarme**	**Dengue grave**
morar / viajar para área endêmica da dengue. Febre e 2 dos seguintes critérios: • Náusea, vômito • Irritação na pele • Dores e dores • Teste do torniquete positivo • Leucopenia • Qualquer sinal de alerta *Realizar confirmação laboratorial	• Dor ou sensibilidade abdominal • Vômito persistente • Acúmulo de fluido clínico • Sangramento da mucosa • Letargia, inquietação • Aumento do fígado> 2 cm • Laboratório: aumento de hematócrito concomitante com diminuição rápida na contagem de plaquetas • Necessária observação rigorosa e intervenção médica)	Extravasamento grave de plasma levando a: • Choque • Acúmulo de fluido com aparelho respiratório em sofrimento • Sangramento severo conforme avaliado pelo clínico • Envolvimento grave de órgãos: - Fígado: AST ou ALT> = 1000 • Consciência prejudicada • Coração e outros órgãos acometidos

Tabela 1: Classificação Who de gravidade para pacientes infectados pelo vírus dengue.
Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009.

No Brasil, a classificação de caso é idêntica à classificação da WORLD HEALTH ORGANIZATION: caso provável de dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave. Além dessa classificação, há no país o estadiamento da doença, a qual é dividida em A, B, C e D. O estadiamento é dividido de acordo com os sintomas acrescidos dos critérios de prioridade de atendimento da Política Nacional de Humanização do Ministério da Saúde. O manual de diagnóstico e manejo clínico de dengue do Ministério da saúde (BRASIL, 2016) traz o fluxograma de atendimento para os pacientes acometidos ou suspeitos de dengue, destacando a diferença entre os quatro estadiamentos (Figura 1.2) Em se tratando

do grupo D deve-se observar os sinais de choque: taquicardia, extremidades distais frias, pulso fraco e filiforme, enchimento capilar lento (>2 segundos), pressão arterial convergente (<20 mm Hg), taquipneia., oliguria (< 1,5 ml/kg/h), hipotensão arterial e cianose, sendo os dois últimos na fase tardia do choque (TRAN *et al.*, 2021).

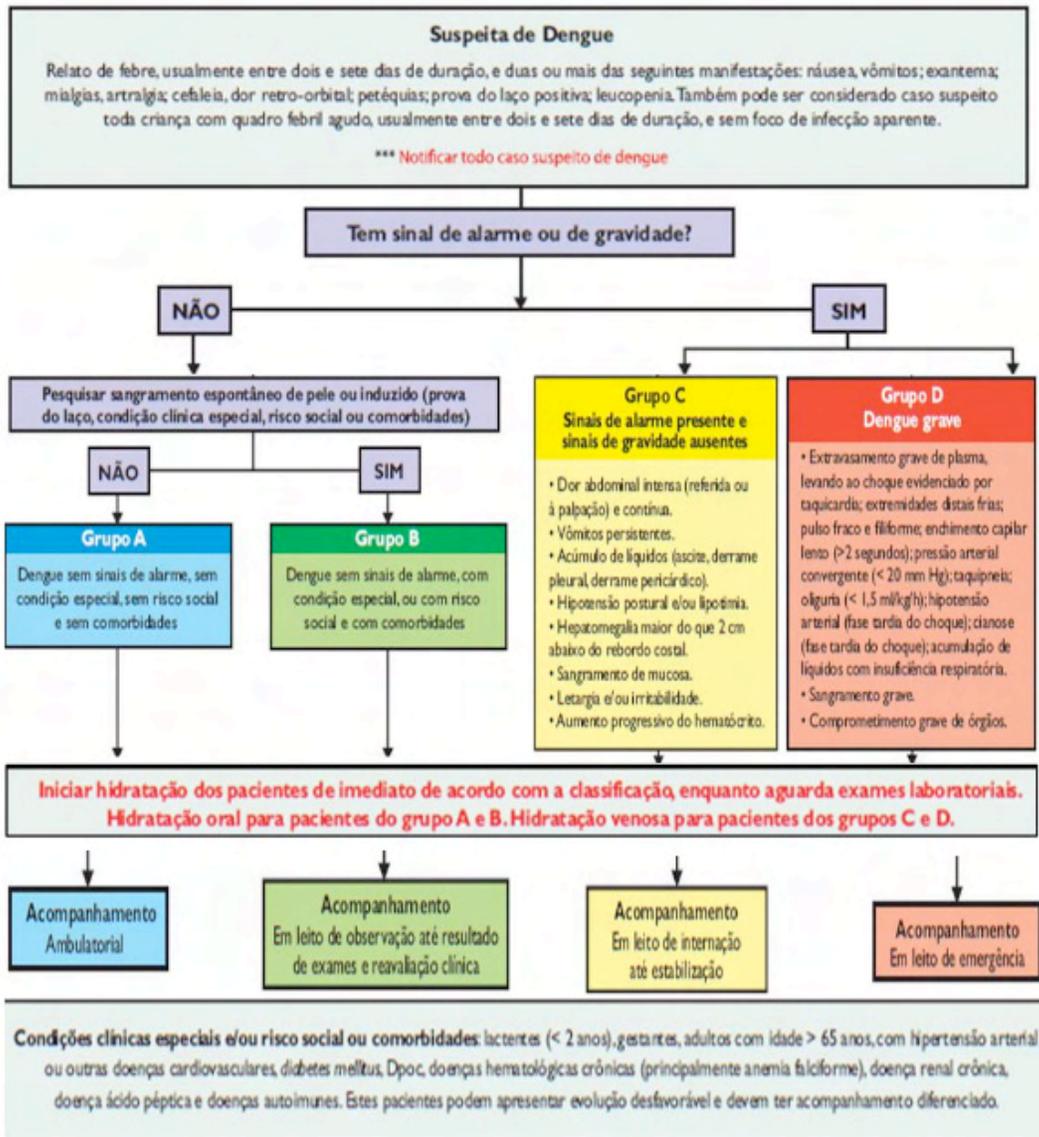



Figura 1.2: Fluxograma para classificação de risco de dengue. Adaptado de BRASIL, 2016.

FISIOPATOLOGIA

O vírus da dengue é inoculado através da picada do mosquito Aedes sp. e realizam a primeira replicação em linfonodos locais, células musculares lisas, estriadas e fibroblastos. A partir desta reprodução, inicia-se a viremia e o microrganismo em questão consegue se disseminar por todo o corpo através da corrente sanguínea, onde circulam livres ou no interior de monócitos e/ou macrófagos. O vírus da dengue afinidade por estes fagócitos e se utilizam deles para se reproduzir em um segundo momento, penetrando-as através da invaginação da membrana plasmática ou fusão do envoltório viral com esta, depositando o nucleocapsídeo no citoplasma (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999).

O período de incubação é de dois a sete dias. Em seguida surge a viremia e com ela os sintomas gerais da doença os quais estão interligados a elevados níveis de citocinas liberadas por macrófagos no momento em que interagem com linfócitos TCD4+. São interleucina-2 (IL-2), interferon-γ (IFNγ), interferon-α (IFN-α), fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina 1 β (IL-1β) e o fator de ativação de plaquetas (PAF). Os sintomas hematológicos como leucopenia e depressão medular que se também ocorrem devido ao aumento de citocinas macrofágicas. Já a dor muscular e a cefaleia retroorbitária não tem ligação com estes produtos e sim com a multiplicação viral no próprio tecido muscular (FIGUEIREDO, 1999).

A proteína NS1, é encontrada na superfície viral, se adere à membrana da célula infectada e está envolvida na maturação viral. As imunoglobulinas produzidas contra NS1 desencadeiam lise viral e fixam o complemento. Anticorpos contra NS1 atraem linfócitos TCD8+ e estimulam a citotoxidade através de seus receptores para a porção Fc de imunoglobulinas. Há também a proteína NS3 a qual é uma enzima viral com papel na replicação viral. A presença desta estimula a destruição das células infectadas por LTCD8+. Uma terceira proteína, a E, também é capaz de estimular a resposta imune. Nos pacientes com dengue, a resposta humoral tende a ser vigorosa. Anticorpos produzidos para um determinado sorotipo de dengue também conferem imunidade para outros tipos, contudo é mais curta para este outros (FIGUEIREDO, 1999).

Infecções secundárias, ou seja, aquela que acomete um indivíduo que já teve infecção por outro sorotipo de dengue geram baixa produção de IgM e elevada e precoce reprodução de IgG. Os LTCD4+ participam ativamente na resposta imune, reduzindo o número de células infectadas com o vírus, e gerando proteção contra a reinfecção. A segunda resposta imune contra um outro sorotipo de dengue diferente do primeiro, prejudica o sujeito infectado e é uma das responsáveis por alguns sinais de alarme, como a hemorragia e o choque. Menores de um ano de idade podem ter a mesma imunopatogenia já na infecção primária (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é baseado nos sinais e sintomas de acordo com a classificação apresentada no item 1.3. Este tipo de diagnóstico leva a uma tomada de decisão rápida, possibilitando a correta conduta e tratamento, porém não é suficiente para chegar a uma conclusão final.

Somente o diagnóstico laboratorial pode confirmar se realmente se trata de dengue. Para pacientes que apresentam de um a cinco dias de sintomas, deve-se coletar amostra sanguínea e, com o soro desta, deve ser realizada a identificação de antígenos virais: NS1, isolamento viral, RT-PCR e imunohistoquímica. Todos os testes de detecção de antígenos virais só conseguem identificar com fidedignidade no período de viremia. O antígeno NS1, já descrito no item anterior deste capítulo, é detectado pela técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) e a técnica de RT-PCR consiste na identificação do material genético do vírus. Como esse material é o RNA do vírus dengue e o equipamento só identifica DNA, a enzima transcriptase reversa (RT) auxilia na conversão do RNA viral em DNA para que possa ser identificado. Recomenda-se que seja feito pelo Kit triplex DENV/CHIKV/ZIKV, uma vez que a sintomatologia para as três doenças se entrelaça muitas vezes. Se a detecção de antígenos virais for positiva, o caso se confirma sem a necessidade de realização de outros exames. Em caso negativo, uma nova amostra deve ser coletada a partir do sexto dia de sintomas e deve ser realizada a sorologia IgM (Imuniglobulina M) para confirmação ou descarte do caso (BRASIL, 2016).

A sorologia é realizada pelo método ELISA. Os anticorpos IgM específicos já são passíveis de serem detectados a partir do quarto dia, após o início dos sintomas, atingindo os níveis mais elevados por volta do sétimo ou oitavo dia e declinando lentamente, passando a não ser detectáveis após alguns meses (SANTOS *et al.*, 2011).

Os anticorpos do tipo IgG (Imunoglobulina G) podem ser identificados, em níveis baixos, a partir do quarto dia após o início dos sintomas, elevam-se e atingem altos teores em duas semanas e mantêm-se detectáveis por vários anos, conferindo imunidade contra o tipo infectante, provavelmente, por toda a vida. Com certeza, pode-se identificar IgG a partir do 20º dia após o início dos sintomas. Sendo assim, o rastreio deste anticorpo não serve para diagnóstico, uma vez que o mesmo é detectado somente após o fim dos sintomas na infecção primária. No entanto, funciona como marcador para indicar que o sujeito se encontra imunizado contra a doença (LEE; LIU; YANG, 2008).

Na figura 1.3 há uma representação esquemática demonstrando o período de viremia, bem como o período de produção de anticorpos IgM e IgG e o período da evolução clínica e laboratorial. (BRASIL, 2016).

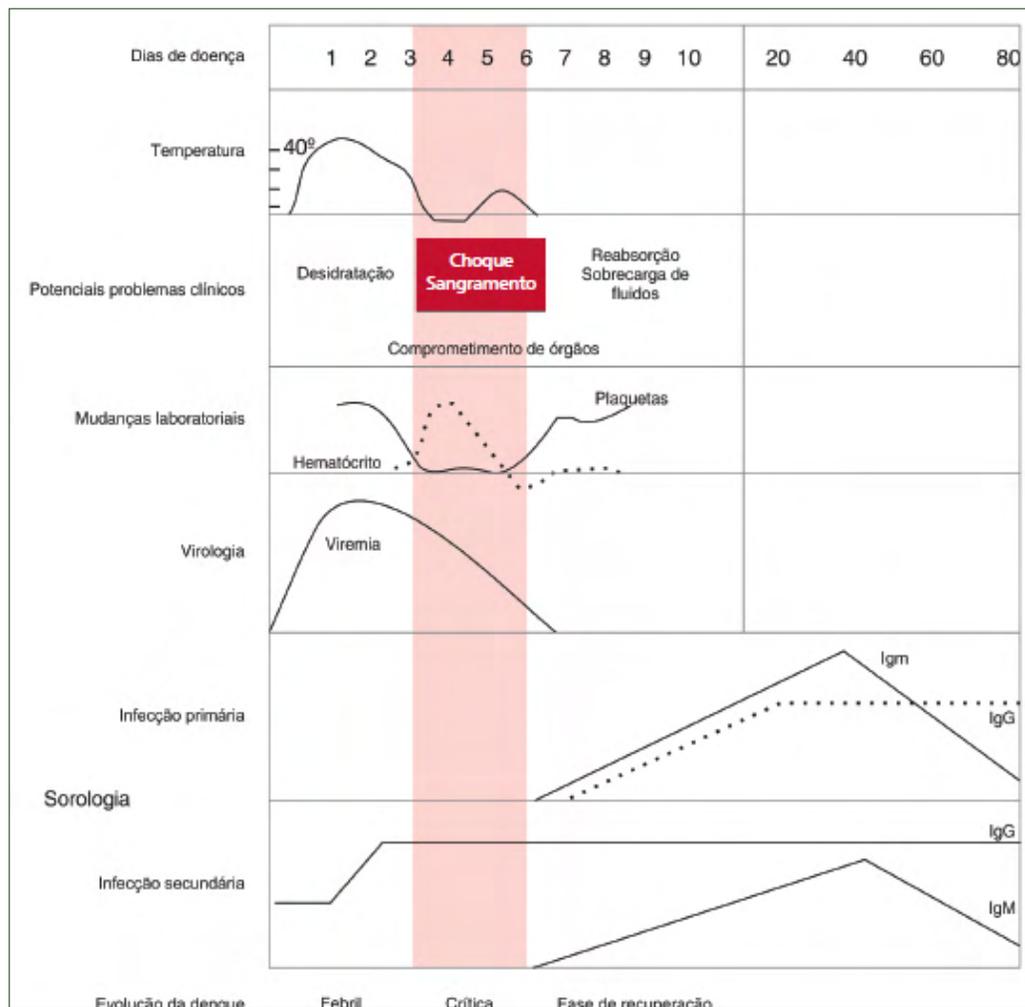



Figura 1.3: Evolução clínica e laboratorial da dengue. Fonte: (BRASIL, 2016).

Leucopenia, plaquetopenia, hemoconcentração e presença de linfócitos atípicos são muito encontrados nos hemogramas de sujeitos com suspeita de dengue. Na presença de hemorragia como sinal de alarme, observa-se há linfopenia e plaquetopenia mais acentuadas e maior número de linfócitos atípicos que nos casos sem sinais de alarme (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Um caso suspeito de dengue pode ser descartado quando o paciente apresenta sorologia IgM negativa (amostra coletada no período adequado) e/ou tenha diagnóstico laboratorial de outra enfermidade ou, mesmo sem exame laboratorial, as investigações clínicas e epidemiológicas levem a crer que seja outra doença (SANTOS *et al.*, 2011).

Confirma-se dengue sem sinais de alarme quando a sorologia com detecção de IgM

anti-dengue ou NS1 ou RT-PCR for positiva. Sendo caracterizado por doença febril aguda com duração máxima de sete dias e que possui ao menos dois outros sintomas sugestivos (cefaleia, dor retroorbital, dores musculares e/ou articulares, prostração, exantema). Para confirmação de dengue com sinais hemorrágicos de alarme deve-se resultado positivo em dos exames citados no começo deste parágrafo e a presença de qualquer manifestação hemorrágica evidenciada por prova do laço positiva, plaquetopenia (100 mil ou menos plaquetas), evidências de perda de plasma (aumento de mais de 20% no hematócrito) e gengivorragia ou qualquer outro tipo de sangramento identificado clinicamente (OLIVEIRA, E. C. L. *et al.,* 2009).

Estudos realizados no Brasil constataram que a elevação das transaminases AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), produzidas pelo fígado e a hepatite reativa são complicações comuns nos pacientes com dengue, ocorrendo em até 50% dos pacientes. Além de tratamento baseado em hidratação e medicações sintomáticas, deve-se acompanhar com hemogramas e dosagem de AST e ALT. Formas graves podem ocorrer, com comprometimento severo das funções hepáticas podendo levar a óbito. Sendo assim, exame físico de palpação do fígado deve ser realizado e deve-se considerar uma possível internação em caso de prognóstico ruim. Em alguns casos há também miocardite por dengue, podendo gerar elevação das enzimas cardíacas (BARROS *et al.*, 2008).

A prova do laço deve ser realizada na triagem em todos os pacientes com suspeita de dengue e que não apresentam sangramento espontâneo, devendo ser repetida no acompanhamento clínico do paciente apenas se negativa anteriormente. A prova consiste em insuflar o manguito de um esfigmomanômetro no antebraço do paciente até o valor médio de pressão arterial aferido previamente e manter durante cinco minutos nos adultos e três minutos em crianças. Deve-se também desenhar um quadrado com 2,5 cm de lado no antebraço e contar o número de petéquias formadas dentro dele. A prova é positiva se houver 20 ou mais petéquias em adultos e 10 ou mais em crianças e deve-se fazer atenção também para o surgimento de possíveis petéquias em todo o antebraço, dorso das mãos e nos dedos. Em caso de positividade precoce, a prova pode ser interrompida (BRASIL, 2016).

TRATAMENTO

As vacinas para a prevenção contra a infecção pelo vírus dengue em qualquer um dos seus sorotipos não são acessíveis através SUS (Sistema Único de Saúde) e não há tratamento específico para essa enfermidade, sendo realizado apenas um tratamento sintomático e de cuidados aos agravos, quando estes existirem (SANTOS, 2021).

A reidratação intravenosa é a conduta de primeira escolha, uma vez que ela pode reduzir a taxa de letalidade para menos de 1% dos casos graves (WORLD HEALTH

ORGANIZATION, 2009).

Em relação aos medicamentos, recomenda-se a administração de dipirona sódica, sendo 20 gotas ou 1 comprimido de 500 mg de 6 em 6 horas, no máximo, para adultos e 10 mg/kg/dose de 6 em 6 horas, no máximo, para crianças, respeitando dosagem para peso e idade, de acordo com o preconizado pelo ministério da saúde. As formulações líquidas mais comuns são solução de 500 mg/ml e solução de 50 mg/ml, lembrando que 1 ml contém em média 20 gotas. Existe ainda supositório pediátrico de 300 mg por unidade, solução injetável de 500 mg/ml e comprimidos de 500 mg por unidade (BRASIL, 2016).

O paracetamol é recomendado na dosagem de 40 a 55 gotas para formulações líquidas ou um comprimido de 500 ou 750 mg de 6 em 6 horas no máximo para adultos. Para crianças recomenda-se, no máximo, 10 mg/kg/dose de 6 em 6 horas, verificando sempre a dosagem máxima para peso e idade. As preparações líquidas infantis normalmente contêm 200 mg/ml e os comprimidos possuem as mesmas dosagens que para os adultos. É importante ressaltar que o Paracetamol é hepatotóxico e não se deve aumentar a dose acima do recomendado sob o risco de hepatite fulminante (BRITO; BRITO; MAGALHÃES, 2007).

Em situações excepcionais, para pacientes com dor intensa, pode-se utilizar, nos adultos, a associação de paracetamol (500 mg) e fosfato de codeína (7,5 mg) no máximo 4 vezes ao dia (BRASIL, 2016).

Os salicilatos e os anti-inflamatórios não esteroides (cetoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida e outros) são contraindicados e não devem ser administrados, pois podem causar ou agravar sangramentos (FAIALACE; FERNANDES, 2009).

CHIKUNGUNYA

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA

Em comunidades do sul da Tanzânia, país localizado na parte oriental do continente africano e banhado pelo Oceano Índico, em 1952 foi registrada uma epidemia de uma doença que lembrava dengue, porém apresentava algumas características clínicas e epidemiológicas distintas daquelas até então observadas, fato que alertou para a possibilidade de tratar-se de nova enfermidade (ROBINSON, 1953).

Devido ao início súbito e à gravidade do comprometimento articular, a população local passou a chamar a doença de chikungunya pelo fato desta palavra significar “aquele que se curva”. A elevada taxa de ataque chamava à atenção, pois em duas a três semanas cerca de 60 a 80% da população de cada aldeia era acometida pela doença, sendo que em algumas casas todos os habitantes eram acometidos (ROBINSON, 1953).

A série de casos descrita e publicada por Robinson (1953, p. 28–32) gerou novos estudos, os quais foram realizados no ano seguinte, na mesma região, e resultaram no isolamento do agente etiológico da nova enfermidade, que recebeu o mesmo nome (ROSS, 1956).

Desde o relato inicial em 1952 até os dias atuais, diversas epidemias foram registradas. Entre os anos de 1960 e 1980, o vírus foi isolado em diversos países da África e da Ásia, onde provocou várias epidemias que acometeram centenas de milhares de pessoas (MACKENZIE *et al*., 2001; POWERS *et al*., 2000).

Houve alguns surtos esporádicos a partir daí, e poucas notificações foram relatadas após a década de 1980. Porém, desde 2004, a doença tem se disseminado a partir de um surto na costa do Quênia, chegando a 500.000 casos registrados até 2006. Depois dos surtos ocorridos em 2006 nas Ilhas do Oceano Índico, a epidemia se disseminou para a Índia, onde um novo surto em 2010 contribuiu para disseminação da doença em vários países como, Ilhas Maldivas, Andaman, Nicobar, Sri Lanka, Singapura, Malásia, Indonésia, sendo então levada por viajantes até países da Europa como Itália e França (LEDRANS *et al*., 2007; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Em outubro de 2013, o vírus foi introduzido nas Américas através de um surto em Saint-Martin (Caribe Francês), de onde se disseminou de forma epidêmica para outras ilhas do Caribe, América Central e alguns países da América do Sul. Em 2014, 232 casos importados foram notificados também nos Estados Unidos de acordo com o Centro Nacional de doenças infecciosas emergentes e Zoonoses nos Centros de Controle de Doenças e Prevenção (CASSADOU *et al*., 2014; MORENS; FAUCI, 2014; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Em setembro de 2014 foram notificados os primeiros casos autóctones no Brasil, nos Estados do Amapá e Bahia. A introdução no Amapá se deu através da Guiana Francesa e

na Bahia pela cidade de Feira de Santana, através de cidadãos brasileiros que retornavam de Angola (RODRIGUES *et al.,*2016).

Neste mesmo ano, as Secretarias Estaduais de Saúde brasileiras começaram a ser alertadas pelo Ministério da Saúde para se atentarem aos indivíduos que apresentassem os sintomas da infecção por CHIKV e que haviam viajado para áreas passíveis de transmissão. Desde então é obrigatório que os estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, notifiquem os casos suspeitos em até 24 horas às Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde e ao Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a).

EPIDEMIOLOGIA E OS VETORES

O número de casos de chikungunya acumulado nas Américas desde o surto de 2013 em Saint-Martin até julho de 2021 encontra-se acima de 3,1 milhões. Na realidade esse número é bem maior dado que existe uma intensa subnotificação há anos por diversos motivos: em muitos países os dados encontram-se desatualizados em relação ao número de casos reais; existem regiões que não contam com um adequado sistema de vigilância epidemiológica; muitos casos passam despercebidos ou até confundidos com outras arboviroses; desde dezembro de 2019, com o surgimento da pandemia da covid-19, observou-se uma diminuição dos registros de casos prováveis de diversas doenças infecciosas, principalmente aquelas listadas como negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde (sigla em inglês WHO). A diminuição da notificação em decorrência da pandemia da covid-19 pode ainda ser consequência do receio da população em procurar atendimento em uma unidade de saúde, bem como uma sobrecarga das equipes de vigilância e assistência à saúde ao se mobilizarem para o enfrentamento da pandemia (BRASIL, 2021a; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2021; ZICKER; ALBUQUERQUE; FONSECA, 2019; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Desde a introdução do CHIKV no Brasil em setembro de 2014 até 26 de junho de 2021, foram notificados pelo Sistema Nacional de Notificação de Agravos do Ministério da Saúde cerca de 840 mil casos de chikungunya, distribuídos em todas as regiões do país. Este número certamente também é bem maior da mesma forma que o número de casos nas Américas e pelos mesmos motivos (BRASIL, 2015; BRASIL,2016; BRASIL, 2017a; BRASIL, 2018; BRASIL, 2019a; BRASIL, 2021a; BRASIL,2021b).

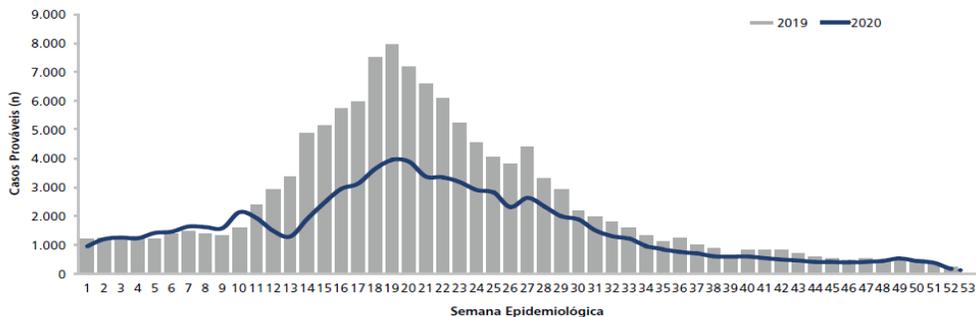



Figura 2.1: Curva epidêmica dos casos prováveis de chikungunya, por semanas epidemiológicas de início de sintomas, Brasil, 2019 e 2020. Fonte BRASIL, 2021a.

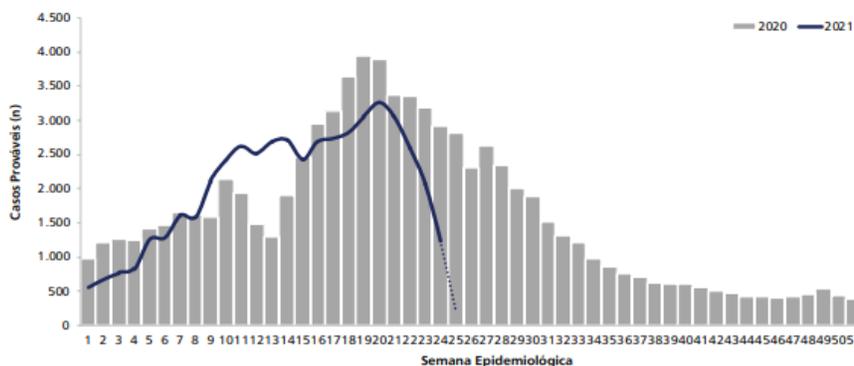



Figura 2.2: Curva epidêmica dos casos prováveis de chikungunya, por semanas epidemiológicas de início de sintomas, Brasil, 2020 e 2021. Fonte BRASIL, 2021b.

Inicialmente relatou-se chikungunya com baixo risco de morte ou gravidade, porém, a partir de 2015, vários países, como Colômbia e Venezuela, divulgaram diversos casos fatais. O Ministério da Saúde do Brasil confirmou 196 casos fatais no país em 2016, sendo o Estado de Pernambuco o que mais apresentou casos de óbito por chikungunya naquele ano. Desde então, a comunidade científica constatou que chikungunya não é uma doença com baixa letalidade (BRASIL, 2018; CARDONA-OSPINA, 2015).

O CHIKV, em seu ciclo urbano no Brasil, tem como vetor o mosquito do gênero *Aedes*, das espécies *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus,* assim como ocorre com o vírus da dengue. Dada a grande quantidade desses vetores em todas as Américas, o número de casos de arboviroses tem aumentado crescentemente. Os mosquitos adquirem o vírus CHIKV ao picar um hospedeiro contaminado e assim, após um período de incubação chamado extrínseco, este será capaz de transmitir o vírus a um novo hospedeiro, ao realizar um novo repasto sanguíneo. Uma vez infectado, o ser humano pode apresentar sintomas da infecção por chikungunya após 3 a 7 dias de incubação. Este período, sintomático ou não,

após a incubação é denominado intrínseco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Para aprofundar o conhecimento acerca das características do *Aedes sp.*, sugere-se a leitura do capítulo 1 sobre dengue, pois este explana com detalhes os vetores os quais são os mesmo para a transmissão de ambas as doenças.

Embora os mosquitos e os seres humanos sejam os principais reservatórios do CHIKV, sobretudo nos períodos epidêmicos, o vírus CHIKV também possui reservatórios silvestres, tais como macacos, cavalos, búfalos, porcos, roedores, pássaros e outros vertebrados não identificados (HALSTEAD; SUDOMSAKDI, 1966; PIALOUX *et al.*, 2007).

SINTOMATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

Embora a infecção por CHIKV seja conhecida por gerar sintomas, principalmente articulares, inquéritos soroepidemiológicos demonstram percentuais de infecção assintomática variando de 5 a 58% dos casos. Não ocorre reinfeção por CHIKV devido ao fato de que o indivíduo que se infecta uma vez adquire imunidade de longa duração (CUNHA *et al.*, 2017; KUAN *et al.,* 2016; SISSOKO *et al.*, 2008; THIBERVILLE *et al.*, 2013).

A doença é subdividida em três fases: aguda (até 21 dias de sintomas), pós-aguda (de 22 a 90 dias) e crônica (acima de 3 meses, podendo chegar a 1 ano e meio, ou mais) (SIMON *et al.,* 2015; THIBERVILLE *et al.*, 2013).

Além das dores articulares, a doença aguda sintomática apresenta-se com febre alta de início súbito, podendo ser acompanhada de manifestações cutâneas, cefaleia, mialgia, dor retroorbital, conjuntivite, náusea, vômito, dor abdominal, fadiga e prostração. Nas fases pós-aguda e crônica há diminuição dos sintomas sistêmicos, porém com persistência da inflamação nas articulações, as quais podem perdurar assim por anos. Na fase crônica alguns sujeitos apresentam alopecia e pele e cabelos secos (COUDERC, LECUIT, 2015; LARRIEU *et al.*, 2010; OKEOMA, 2016; SIMON; SAVINI; PAROLA, 2008; THIBERVILLE *et al.,* 2013; WEAVE; LECUIT, 2015).

Artralgia, artrite e possibilidade de longa duração são características típicas desta enfermidade, diferenciando-a de dengue e Zika. O comprometimento articular é generalizado e normalmente bilateral e simétrico, ocorrendo mais comumente nas mãos, pés, pulsos e tornozelos. Edema e rigidez matinal também são observados com frequência (NKOGHE *et al.*, 2012; SISSOKO *et al.,* 2009).

Na fase aguda, as dores são contínuas na maioria dos indivíduos e tendem a se tornar intermitentes nas fases subsequentes. As articulações e tendões apresentam–se, já na primeira fase, comprometidos, tendo-se observado diversos casos de síndrome do túnel do carpo, sinovite, entesite (principalmente no tendão de Aquiles), tenossinovite e periostite. Nas fases pós-aguda e crônica estas manifestações reumáticas tendem a piorar, sendo possível o surgimento de artrose e sequelas, como degeneração de articulações

e encurtamento do tendão de Aquiles (BORGHERINI *et al.,* 2007; JAVELLE *et al.,* 2015).

Dores musculoesqueléticas e articulares têm sido cada vez mais frequentes nos últimos anos, sendo as infecções por chikungunya uma das causas crescentes, principalmente em países de clima tropical. O impacto é grande para saúde pública, uma vez que o paciente retorna à unidade de saúde várias vezes devido às dores debilitantes e prolongadas, bem como para economia, já que o paciente debilitado fica impossibilitado de exercer suas atividades domésticas, do trabalho, estudo e locomoção e muitos ficam confinados à cama (KUMAR *et al.,* 2007; PIALOUX *et al.,* 2007; SOKKA, 2005).

A escala analógica visual da dor é um bom instrumento para avaliar dores musculoesqueléticas e articulares, começando a ser utilizada em reumatologia em meados do século 20. Trata-se de uma escala de 0 a 10 na qual o paciente marca a intensidade de sua dor, sendo zero a ausência de dor e 10 a máxima sensação dolorosa possível. Contudo, esta escala é válida apenas quando associada a outros instrumentos complementares, tais como questionários e consulta médica com exame físico detalhado, pois o paciente pode ter dificuldade em expressar sua dor e comprometimento em um único instrumento dado todo o conjunto de sinais e sintomas, principalmente aqueles que apresentam-se depressivos, pois tendem a exacerbar nos relatos de seu sofrimento (BOONSTRA *et al.*, 2008; SOKKA, 2005).

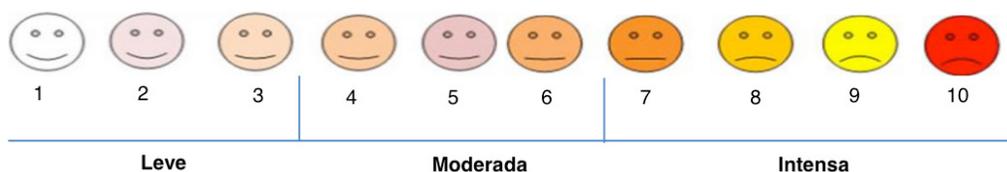



Figura 2.3: Escala analógica visual da dor (VAS). Adaptado de FORTUNATO *et al*., 2013

Cerca de 30% dos pacientes podem apresentar componentes de dor neuropática associada à dor articular os quais não responderão aos analgésicos habituais. É recomendado que isto seja pesquisado através do questionário de dor neuropática DN4, composto por duas questões realizadas por entrevista e duas questões de exame físico, totalizando dez respostas. Caso quatro ou mais respostas sejam positivas, provavelmente o paciente apresenta um quadro de dor com componente neuropático (BRITO *et al.,* 2016).

Sintomas como artralgia e artrite com mais de três meses de duração determinam a doença como sendo crônica. A frequência da cronicidade foi relatada de maneira diferente em diversos países. Na África do Sul 12%-18% dos pacientes tiveram sintomas persistentes de 18 meses a três anos. Já na Ilha Réunion 80%-93% dos pacientes declararam ter sintomas persistentes por mais de três meses após o início da doença (BRASIL, 2014b).

Os achados hematológicos observados nas infecções por CHIKV são plaquetopenia, leucopenia, taxas acima do valor de referência das transaminases hepáticas, creatinina e creatinina quinase (CK) (STAIKOWSKY *et al.,* 2009).

FISIOPATOLOGIA

Inicialmente o vírus CHIKV é introduzido na pele e corrente sanguínea pela fêmea infectada, normalmente mosquitos *Aedes sp.,* no momento em que esta realiza a picada. O período de incubação é curto: 3 a 7 dias. CHIKV então se replica em fibroblastos da derme e se dissemina para outros tecidos (principalmente utilizando-se de monócitos/macrófagos) através da corrente sanguínea. Além disso, infecta células de Langerhans, chegando também à órgãos linfoides secundários como o baço e linfonodos. Em seguida a replicação ocorre nos tecidos dos órgãos linfoides, músculos, articulações, pele de outras regiões mais distantes do local da picada e nas meninges de pacientes neonatos ou imunodeprimidos. Neste momento há elevada produção de Interferon tipo 1 (IFN-1), contudo o vírus dispõe de mecanismos de defesa para inibir esta citocina (figura 2) (COUDERC; LECUIT,2015).

Os macrófagos infectados produzem as interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8) e a proteína quimiotática de monócitos tipo 1 (MCP-1), substâncias que atraem Linfócitos T $CD4^+$ e $TCD8^+$ e Células Natural Killer (NK) para os locais de infecção. As células TCD4+ atuantes aqui são do tipo Th1, as quais ativam os macrófagos que fagocitaram o vírus a fim de que estes produzam radicais livres para destruição do microrganismo fagocitado. As Th1 também ativam os linfócitos TCD8+ para que lancem suas perforinas e granzimas nas células infectadas a fim de matá-las. Há um papel maior da imunidade inata do que da adaptativa na inflamação das articulações em resposta ao CHIKV, evidenciando-se grande infiltrado de macrófagos na cápsula sinovial, o que gera edema e ativação dos nociceptores (fibras nervosas responsáveis pela geração da percepção dolorosa) (ASSUNÇÃO-MIRANDA; CRUZ-OLIVEIRA; DA POIAN, 2013).

O período de incubação finaliza-se com o início da febre alta, sendo a elevada viremia da fase aguda associada com aparecimento desta. A carga viral é maior em neonatos e idosos. A replicação inicial ocorre em leucócitos no sangue, gerando leucopenia na fase aguda da doença. Com o processo inflamatório instalado, também é comum o aumento sérico de proteína C reativa (JAFFAR-BANDJEE *et al.,*2009).

A poliartralgia debilitante é relatada na grande maioria dos pacientes sintomáticos, e a gravidade e persistência dos sintomas estão associados à extensão de replicação do vírus e a presença dos mediadores inflamatórios no plasma. As crianças tendem a não apresentar artralgia ou apresentam em poucas articulações e com baixa intensidade, devido a resposta imunológica letárgica e menor em relação ao indivíduo adulto. Esta artralgia menos intensa ocorre pelo fato de crianças terem baixa produção de IFN-1,

citocina responsável pela inflamação articular desta enfermidade. É importante ressaltar que IFN-1 é responsável também por controlar a viremia, assim crianças podem apresentar quadro grave ou até fatal na fase aguda devido aos baixos níveis desta (LUN; NG, 2015).

Pacientes com chikungunya produzem algumas citocinas as quais também são produzidas por pacientes com artrite reumatoide (AR), assim, a infecção por CHIKV pode induzir a AR, como se tem observado frequentemente. Contudo a indução de doença autoimune, presente na AR, não foi comprovada em pacientes com CHIKV, permanecendo ainda uma lacuna no conhecimento sobre a doença causada pelo vírus em questão (ASSUNÇÃO-MIRANDA; CRUZ-OLIVEIRA; DA POIAN, 2013).

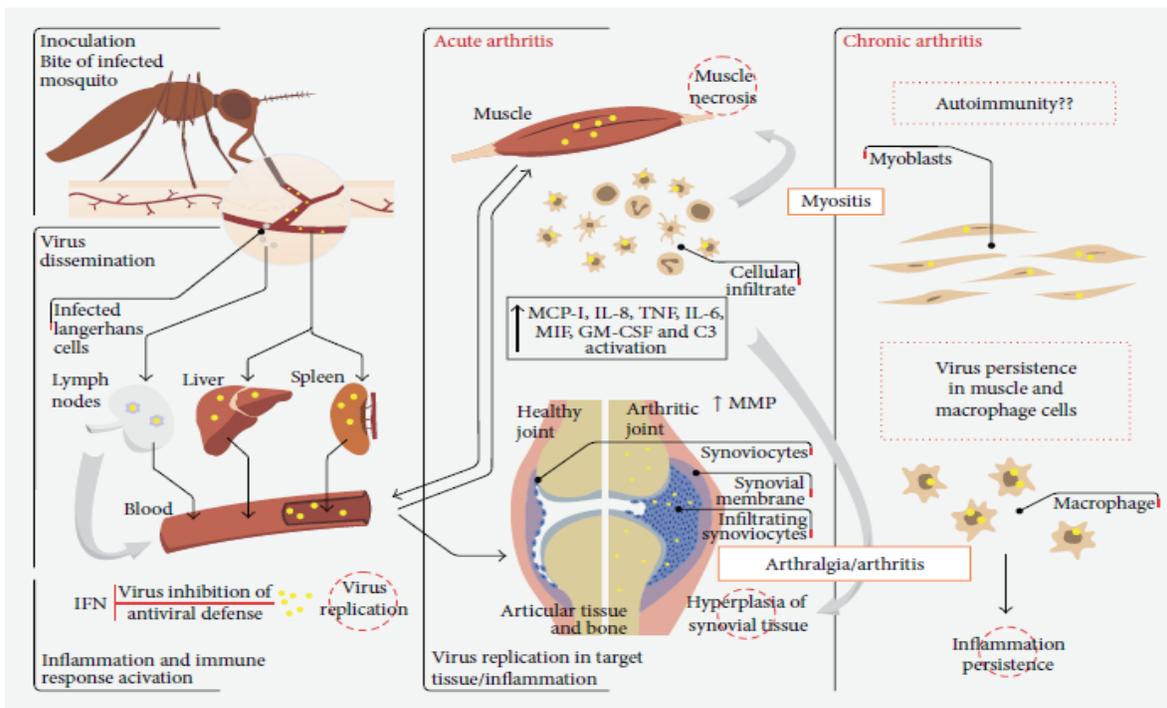



Figura 2.4: Fisiopatologia da infecção por chikungunya. Fonte: ASSUNÇÃO-MIRANDA; CRUZ-OLIVEIRA; DA POIAN, 2013.

DIAGNÓSTICO

Somente exames laboratoriais de sorologia e pesquisa de RNA viral são capazes de fornecer um diagnóstico exato e específico da infecção por CHIKV. Em contrapartida estes levam alguns dias para ficarem prontos, além disso, no caso da sorologia, deve-se aguardar o período sintomatológico exato para a realização da mesma (BRASIL, 2017b).

Sendo assim, o tratamento dos primeiros dias da fase aguda de chikungunya irá

guiar-se não por estes exames específicos e sim pela sintomatologia, hemograma e pelos exames bioquímicos. O diagnóstico específico é importante para: guiar o tratamento das fases pós-aguda e crônica, em conjunto com a anamnese clínica, exame físico e alguns exames laboratoriais de monitoramento; é importante também em localidades onde ocorrem epidemias por outros arbovírus, com sinais e sintomas semelhantes aos dos pacientes infectados pelo vírus chikungunya; por fim também é importante para o sistema de vigilância epidemiológica o qual faz a mapeamento da morbimortalidade da doença, gerando informações importantes que servem de bases para decisões governamentais e pesquisas (BRITO *et al.,* 2016; BRASIL, 2017c).

Para a pesquisa do RNA viral as principais técnicas moleculares utilizadas são a RT-PCR (Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction) e a qRT-PCR (Real Time RT-PCR). Estas técnicas permitem um diagnóstico rápido e sensível, detectando o ácido nucleico viral de zero a oito dias após o aparecimento dos sintomas, sendo que o período de maior viremia vai do primeiro ao quinto dia. Sendo assim, vale ressaltar que esta preciosa ferramenta pode torna-se sem utilidade a partir do nono dia de sintomas (OKEOMA, 2016).

Para a pesquisa de anticorpos específicos, as principais técnicas disponíveis são: o Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) e o teste imunocromatográfico do tipo Point-of-Care (POC). Os testes sorológicos permitem a detecção de anticorpos específicos do tipo IgM, que podem ser detectados a partir do segundo dia após o aparecimento dos sintomas (sendo que o período mais indicado para essa investigação sorológica é a partir do quinto dia) e do tipo IgG, a partir do sexto dia (KIKUTI *et al.,* 2020).

O teste imunocromatográfico, conhecido popularmente como teste rápido, não é considerado um exame diagnóstico específico, devida a baixa sensibilidade, sendo utilizado como teste de triagem, e, quando o resultado é positivo, uma nova amostra sanguínea necessita ser coletada e encaminhada para a realização da confirmação diagnóstica pelo método ELISA (BRASIL, 2017b).

Aconselha-se a realização de sorologia pareada: é coletada uma amostra na primeira parte da fase aguda (até 10 dias de sintomas) e a segunda cerca de 15 dias após a primeira. O aumento de quatro vezes no título dos anticorpos demonstra a reatividade específica (BRASIL, 2017c).

Observa-se nos testes sorológicos reação cruzada com outros membros do complexo antigênico Semliki Forest, entre eles o vírus Mayaro. Deste modo, em regiões onde esses vírus circulam, poderão ser necessários testes adicionais para confirmar a infecção (HASSING *et al.*, 2010).

As amostras devem ser mantidas em freezer -70°C até o uso quando serão utilizadas em pesquisa de RNA, já quando se pretende realizar sorologia, as mesmas podem ser mantidas a -20°C, sendo desaconselhável o descongelamento repetido dessas amostras

em qualquer um dos casos (BRASIL, 2017b).

Além das amostras de sangue (virológico) ou soro (sorológico), quando há pacientes com sintomas neurológicos apresentando características meningoencefalíticas, pode ser necessário utilizar líquido cefalorraquidiano também pode ser coletado para os testes laboratoriais supracitados. Quando há óbito, pode- se utilizar fragmentos de órgãos para a detecção do vírus por RT-PCR. Estes fragmentos devem ser armazenados em frascos estéreis, sem adição de conservantes ou aditivos, identificando local do fragmento de víscera, data da coleta e nome do paciente. Por fim congela-se no freezer (-70°C) ou no nitrogênio líquido (BRASIL, 2017c).

O transporte para os laboratórios deve ser feito sob refrigeração, gelo seco no caso das amostras para isolamento viral e pesquisa de RNA e gelo reciclável para amostras destinadas à sorologia. Evitar o congelamento de sangue total, o soro e/ou plasma devem ser separados antes do congelamento (HASSING *et al.,* 2010).

Dentre as alterações laboratoriais de indivíduos com chikungunya na fase aguda, a leucopenia é a mais comum, destacando-se a linfopenia com menos de 1.000 células/mm3. A plaquetopenia com menos de 100.000 células/mm3 pode ocorrer, porém é rara. A VHS (velocidade de hemossedimentação) e a proteína C reativa tendem a ficar elevadas na maioria dos casos, podendo persistir deste modo por algumas semanas. Também podem ocorrer, de forma discreta, elevação das enzimas hepáticas, da creatinina e da creatinofosfoquinase (CPK) (STAIKOWSKY *et al*., 2009).

É importante que o médico que acompanha o paciente solicite hemograma completo e a dosagem sérica de glicose em jejum, ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Estes exames devem ser realizados na fase aguda para acompanhamento de possíveis complicações, principalmente quando ainda não se tem certeza de que se trata de chikungunya e ainda não ter eliminado a hipótese de ser dengue. Na fase pós-aguda, é muito provável que dengue já tenha sido descartada e possa ser considerada a prescrição de corticoides e anti-inflamatórios não esteroides (AINES); sendo assim, os exames supracitado devem ser repetidos pois são de suma importância para a decisão correta acerca da terapia medicamentosa (BRITO *et al.,* 2016).

Na fase crônica é importante avaliar o paciente antes da introdução do metotrexato e da hidroxicoloroquina; nesta fase, os seguintes exames são necessários: AgHBs, HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, anti-CMV, toxoplasmose e raio X de tórax, entre outros (BRASIL ,2017b).

Recomenda-se também solicitar nesta fase exames de identificação dos autoanticorpos como fator reumatoide, anticorpos antipeptídeo citrulinado – antiCCP e anticorpos antinucleares e marcadores moleculares (HLA-B27) afim de realizar diagnóstico diferencial da artrite inflamatória crônica (SIMON *et al*., 2015).

É muito importante realizar o diagnóstico diferencial de chikungunya em relação

à outras doenças febris agudas. Dengue é a principal doença a ser considerada nesse diagnóstico diferencial. O clínico deve estar atento para causas potencialmente fatais e que exijam conduta medicamentosa específica imediata, como artrite séptica. Também entram como diagnóstico diferencial Zika, mayaro, febre reumática, artrite séptica, malária e leptospirose (BRASIL, 2017b; BRITO; CORDEIRO, 2016).

MANEJO CLÍNICO E TRATAMENTO

Na fase aguda é um pouco mais difícil realizar diagnóstico diferencial, sendo assim a conduta a ser tomada deve ser baseada na hipótese que talvez não seja chikungunya e pensar que alguns medicamentos indicados para chikungunya não são adequados para indivíduos acometidos por outras patologias (BRITO *et al.,* 2016).

Sendo assim, o ministério da saúde preconizou um fluxograma para a conduta a ser realizada nos casos agudos suspeitos de chikungunya, respeitando a classificação de risco do paciente (Figura 3) (BRASIL, 2017b).

Deve-se começar a tratar a artralgia já do seu surgimento, na fase aguda da doença, pois o não tratamento ou tratamento incompleto/ inadequado pode atuar como meio de cronificação da doença e/ou levar à fadiga, perda de qualidade de vida, depressão e distúrbios do sono. Tão importante também é o tratamento da dor nas fases pós-agudas e crônicas, pois, além de o não tratamento levar aos problemas supracitados, também pode deixar sequelas nas articulações atingidas e estruturas subjacentes (BRITO *et al.,* 2016).

Na fase aguda, a anamnese deve compreender a caracterização da febre, observando o início dela, bem como a sua correlação com a artralgia e outras manifestações, principalmente o exantema (verificar também a localização, se há prurido e tipos: dermatite esfoliativa, hiperpigmentação, lesões por fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso, úlceras orais, bolhas e vesículas) (OKEOMA, 2016).

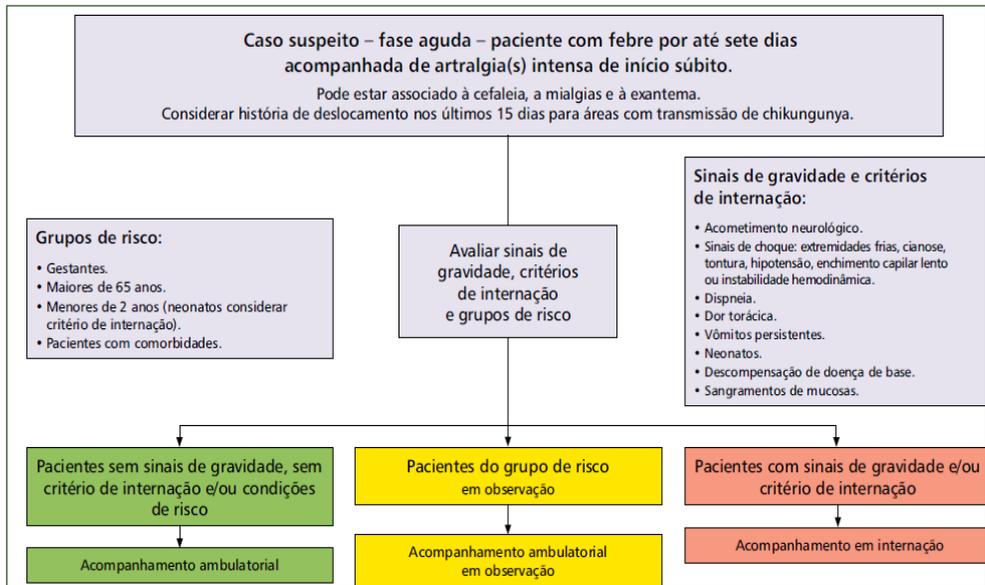



Figura 2.5: Fluxograma da conduta a ser realizada em pacientes suspeitos de chikungunya na fase aguda. Fonte: BRASIL, 2017 b.

Quanto a artralgia, deve-se determinar a intensidade utilizando a VAS (escala analógica visual), localização das primeiras articulações a serem envolvidas no processo inflamatório, duração, progressão para outras articulações, se a articulação já se encontrava comprometida antes, natureza aguda ou insidiosa e periodicidade das dores (BOONSTRA *et al.*, 2008; FORTUNATO *et al.*, 2013, SIMON *et al.,* 2015; SOKKA, 2005).

As demais queixas a serem investigadas são as oculares (dor, diminuição da acuidade visual, turvação visual, moscas volantes e vermelhidão); do sistema nervoso central/periférico (convulsões, parestesia, tontura, rebaixamento do nível de consciência e cefaleia); digestivas (dor abdominal, diarreia e vômitos), além da presença ou não de depressão, pois esta muda o comportamento do sujeito em relação à dor (CUNHA; TRINTA, 2017).

Também deve-se ficar atento ao tempo de doença e à data do início dos sintomas, além de indagar o paciente quanto à casos semelhantes em pessoas de seu convívio, histórico de viagens para área de surtos de chikungunya e sobre comorbidades pré-existentes, pois estas caracterizam fatores de risco para gravidade (doenças reumatológicas, história de convulsão por febre, hipertensão arterial, diabetes, obesidade, asma, insuficiência cardíaca , anemia falciforme, talassemia e alcoolismo) (BRASIL, 2017b; CUNHA; TRINTA, 2017).

Ainda na fase aguda, as primeiras visitas devem contemplar a indagação dos medicamentos em uso pelo paciente (AINES e anti-inflamatórios em geral principalmente) e apoiar-se nos dados obtidos durante exame físico para a realização de diagnóstico

diferencial de dengue (BRASIL, 2016).

O exame físico do paciente com chikungunya deve conter, no mínimo, sinais vitais, investigação das lesões de pele, exame neurológico, oftalmológico e, principalmente, articular. As articulações acometidas devem ser apalpadas e observadas quanto à possível nodulação, edema, estalidos, deformidade, limitação da mobilidade, mudanças visíveis na pele, dor ou atrofia muscular (SIMON *et al.,* 2015).

O tratamento é de suporte aos sintomas, hidratação e repouso, uma vez que não há ainda terapia antirretroviral específica para CHIKV. Na fase aguda deve-se evitar anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e corticóides devido ao risco aumentado de hemorragia e insuficiência renal desses pacientes e por possível confusão diagnóstica com dengue (BRASIL, 2017b).

Para tratar dor de leve intensidade (VAS de 1 a 3) recomenda-se administrar por via oral 1000 mg de dipirona a cada 6 horas ou paracetamol de 500 a 750 mg com intervalos de 4 a 6 horas. Em caso de dor moderada (VAS de 4 a 6), deve-se administrar dipirona de 1000mg e paracetamol de 500 mg intercalados de três em três horas. É importante ressaltar a hepatotoxicidade do paracetamol, logo não se deve ultrapassar a dose diária total de 4000 mg (CUNHA; TRINTA*,* 2017).

Se VAS≥4 com artralgia persistente, poliarticular ou incapacitante, pode-se administrar estas medicações por via intravenosa (IV) em unidade de pronto atendimento ou serviço de urgência. Persistindo a dor, pode-se administrar o opióide tramadol 100 mg IV juntamente com 10 mg de bromoprida para evitar náuseas as quais podem já existir como sintoma da infecção por CHIKV (BRITO *et al*., 2016).

Quando há dor elevada (VAS de 7 a 10), deve-se utilizar os dois analgésicos supracitados de três em três horas associado ao tramadol (50 a 100 mg a cada seis horas), principalmente quando a anamnese revela dor neuropática. Em alternativa ao tramadol, pode-se utilizar outros opióides, como a codeína (30 mg a cada 6 horas) e a oxicodona (10 mg a 20 mg a cada 12 horas), não devendo utilizar dois opióides concomitantemente (BRASIL, 2017b).

Nos casos de dor neuropática, poderia ser indicado o uso de drogas moduladoras da atividade excitatória do sistema nervoso. Um exemplo é a utilização de 50mg de amitriptilina por dia que, na verdade, é um antidepressivo tricíclico que inibe a receptação de serotonina e noradrenalina e cujos principais efeitos colaterais são a sensação de boca seca, a sonolência e o ganho de peso (OKEOMA, 2016).

Em idosos e pacientes com história de arritmia cardíaca, a amitriptilina é desaconselhada, sendo preferível o uso da gabapentina que se trata de um anticonvulsivante cujos estudos sugerem atuação na modulação do sistema nervoso com lesão ou disfunção, reduzindo a atividade nervosa responsável pela manutenção da dor neuropática. A dose

inicial é de 300 mg, duas vezes ao dia, mas pode ser necessário doses de 1.200 mg/dia para obter-se respostas satisfatórias (BRITO *et al.,* 2016).

Recomenda-se a utilização de compressas frias como medida analgésica nas articulações acometidas de 4 em 4 horas por 20 minutos e deve-se estimular o repouso e a hidratação oral (2 litros no período de 24 horas) dos pacientes, começando na unidade de saúde e continuando no domicílio. Também deve se orientar o paciente quanto as fases da doença, os malefícios da automedicação e a realização de exercícios leves que possam ser aconselhados pelo fisioterapeuta ou médico (BRASIL, 2017c; CUNHA; TRINTA*,* 2017).

Já nas fases pós-aguda e crônica, é importante realizar exame físico direcionado para o envolvimento articular e periarticular, pesquisando com detalhes o possível acometimento de tendões e se há manifestações associadas às lesões articulares como: inapetência, sono não reparador, comprometimento laboral e de atividades diárias, urgência e incontinência urinária, alterações do humor e depressão (SIMON *et al.,* 2015).

Na fase crônica existem sujeitos com o quadro clínico em regressão; outros com a percepção dolorosa inalterada e outros cuja dor e inflamação aumentam de intensidade. Sendo assim, nos dois últimos casos, é de suma importância que já se tenha a confirmação laboratorial da patologia, a fim de melhorar o esquema terapêutico sem temer possível hemorragia ou insuficiência renal (STAIKOWSKY *et al.,* 2009).

Nas fases pós-aguda ou crônica, com VAS≥4, recomenda-se o uso de corticóides, sendo a prednisona o medicamento de primeira escolha, cuja dose indicada é 0,5 mg/kg de peso/dia, em dose única pela manhã. Espera-se melhora da capacidade para deambular sem ajuda e controle satisfatório das dores. Mesmo com a remissão completa da dor, deve-se manter a dose por mais três a cinco dias. Caso não haja recidiva do quadro, inicia-se o desmame, com retirada de 5 mg a cada 7 dias. Devido ao risco de insuficiência adrenal induzida, a dose inicial poderá ser mantida por no máximo 21 dias (THIBERVILLE *et al.,* 2013).

Deve-se evitar o uso de corticosteróides em pacientes com hipertensão de difícil controle, diabetes, passado de fratura por osteoporose documentada, transtorno de humor bipolar, arritmias, coronariopatias, insuficiência renal crônica em diálise, Cushing, obesidade grau III e glaucoma (CUNHA; TRINTA*,* 2017).

Na fase crônica também há recomendação do ministério da saúde para utilização de hidroxicloroquina e metotrexato, sendo a hidroxicloroquina a primeira escolha, porque, apesar de ambos os medicamentos não terem sido estudados para a comprovação científica de eficácia nos pacientes com chikungunya, há experiência positivas com a utilização de hidroxicloroquina em outras doenças reumáticas crônicas, além de sua potencial ação antiviral e ser droga mais segura quando comparada ao uso de metotrexato (BRASIL, 2017b).

A dosagem recomendada de hidroxicloroquina é de 6mg/kg/dia (dose máxima 600 mg/dia) via oral (VO), por um período de seis semanas, podendo este tratamento ser cessado após este tempo se o paciente não apresentar mais dor ou ser continuado por mais seis semanas juntamente com os analgésicos indicados para a fase aguda em caso de dor persistente com VAS≤4 (SIMON *et al.*, 2015).

Caso a dor persista com a VAS≥5, deve-se associar a sulfassalazina (500 mg), dois comprimidos em intervalos de 12/12h, (2 g/dia), à hidroxicloroquina por mais seis semanas (BRASIL,2017b).

Caso a dor ainda persista com VAS≤ 4, deve-se manter a associação de hidroxicloroquina e sulfassalazina por mais seis semanas. Caso VAS≥5, substitui-se hidroxicloroquina sulfassalazina por metotrexato comprimido de 2,5 mg, na dose inicial de 10 mg/semana por via oral, podendo progredir até a dose de 25 mg/semana. O ácido fólico deve estar sempre associado na dose de 5 mg semanal, no dia seguinte ao da tomada ao metotrexato. Em caso de persistência do quadro álgico, o paciente deverá ser encaminhado ao reumatologista para ampliar a investigação diagnóstica (SIMON et al., 2015).

Deve-se lembrar que o metotrexato possui muitas reações adversas que merecem atenção redobrada como mielotoxicidade, hepatotoxicidade, efeitos gastrointestinais, etc. É necessário o ajuste da dose em pacientes com alterações de função renal, sendo contraindicado naqueles com clearence de creatinina menor que 30 ml/min (THIBERVILLE *et al.,* 2013).

Já a hidroxicloroquina apresenta como reações adversas distúrbios visuais, hematológicos, alopecia, entre outros. Em caso de necessidade de uso prolongado, a avaliação oftalmológica deverá ser oferecida dentro do primeiro ano do início da droga e deverá seguir o controle oftalmológico padrão recomendado após cinco anos (CUNHA; TRINTA, 2017).

Outros medicamentos podem ser utilizados para o tratamento da dor e inflamação muscular e articular nas fases pós-aguda e crônica, como o Ibuprofeno 600 mg 8/8h e o Naproxeno 10 a 20 mg/kg/dia de 12/12h por exemplo, desde que observadas a compatibilidade do tratamento com comorbidade e reações adversas (BRASIL, 2017c).

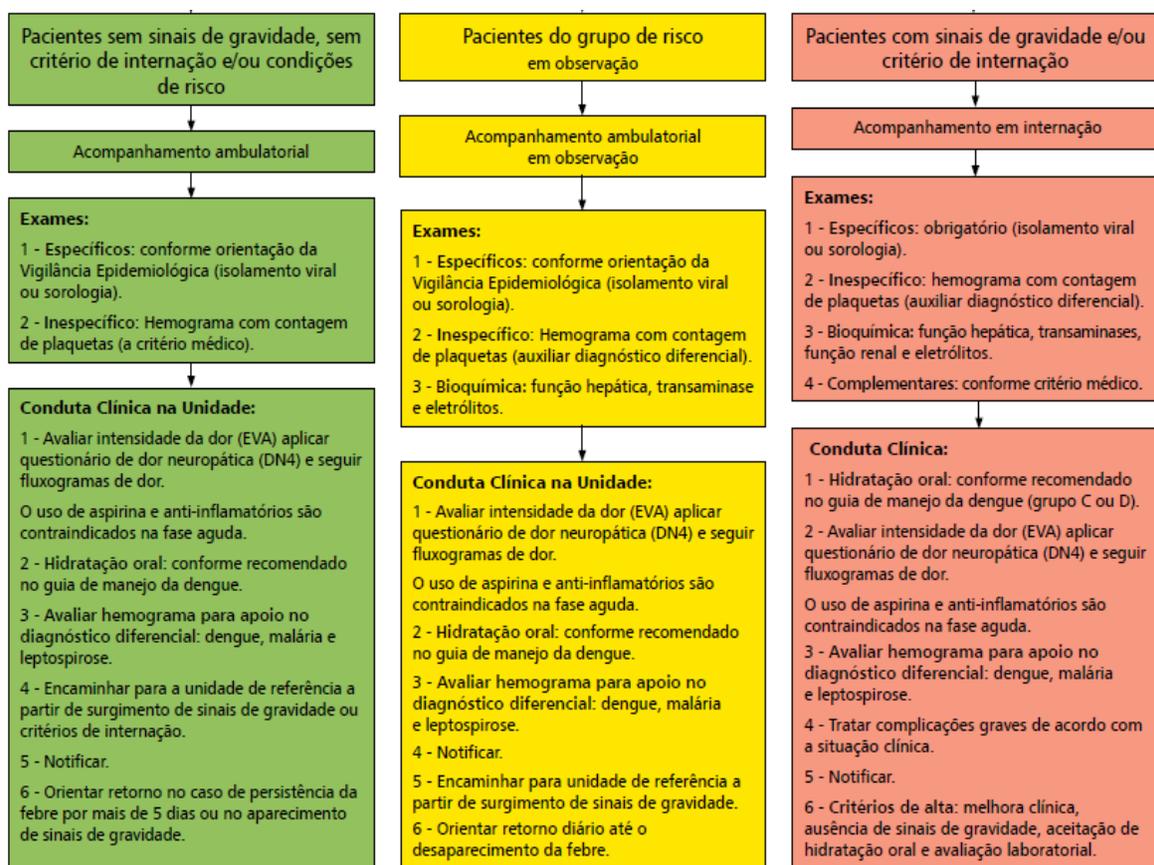



Figura 2.6: Fluxograma da conduta adequada a ser tomada em caso de suspeita de infecção por CHIKV. Fonte: Brasil, 2017b.

ZIKA

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA

A história do surgimento da doença remonta a 18 de abril de 1947, pois foi nessa data que o vírus da Zika foi isolado pela primeira vez em macacos, na República de Uganda, país do continente africano. Os acontecimentos se deram da seguinte forma: pesquisadores da Fundação Rockefeller faziam estudos na região de Entebbe, antiga capital do país, buscando saber o vetor responsável pelo ciclo da febre amarela silvestre (SONG *et al*., 2017). Para isso, elevaram 6 plataformas sentinelas com macacos rhesus (MUSSO; GUBLER, 2016.), deixando-os em uma jaula a elevadas alturas para serem picados pelos mosquitos da região (UJVARI, 2011).

Dia 18 de abril, um dos primatas ficou em estado febril (39.7ºC) e foi conduzido para o laboratório, tendo seu sangue retirado e inoculado no cérebro de camundongos, a fim de possibilitar um ambiente para o vírus se multiplicar. Pelo fato de ser um novo vírus e por ter sido descoberto nas árvores da Floresta de Zika, foi cunhado o termo vírus Zika. Em 1948, um ano mais tarde, na tentativa de isolar o vírus da febre amarela, encontraram o vírus Zika no interior do mosquito *Aedes africanus*. Porém, após fazerem testes, constataram que o vírus da Zika (ZIKV) era diferente do vírus da febre amarela (MUSSO; GUBLER, 2016).

Em 1954, houve o relato de 3 casos na Nigéria de infecção viral aos seres humanos (PLOURDE; BLOCH, 2016). Fora da África, o vírus foi isolado de mosquitos na Malásia, em 1969. As primeiras infecções humanas fora do continente africano se deram na Indonésia, no centro de Java, em 1977 (MUSSO; GUBLER, 2016). Embora já aparecendo em algumas regiões, apenas 14 infecções tinham sido reportadas, situação que mudou em 2007 (UJVARI, 2011).

Nessa data, nas Ilhas de Yap (Micronésia), houve um surto em que aproximadamente 73% da população foi infectada. A partir desse momento, o vírus começou a se espalhar rapidamente ao redor do globo, chegando à Polinésia Francesa em 2013, e se espalhando para o pacífico (MUSSO; GUBLER, 2016).

Desde fevereiro de 2015, surtos de doenças exantemáticas começaram a aparecer em centenas de pacientes no Brasil, principalmente nos estados do nordeste (MUSSO; GUBLER, 2016). Em 29 de abril foi divulgada uma notícia no portal G1, dizendo que havia sido identificado em Salvador o vírus causador da doença ‘’misteriosa’’, relatando as similaridades com dengue e que possivelmente tinha chegado ao território nacional pela copa do mundo de 2014 (DINIZ, 2016).

Dia 14 de maio de 2015 o Ministério da Saúde confirma a circulação do Zika vírus no país. Além disso, em decorrência da alteração do padrão epidemiológico e do crescente número de casos de microcefalia em Pernambuco, o Ministério da Saúde, dia 11 de novembro do mesmo ano, declara emergência em saúde pública de importância nacional.

No final de 2015, dia 1º de dezembro, a Organização Pan-Americana de Saúde libera um alerta epidemiológico com os seguintes dizeres: ‘’síndrome neurológica, malformações congênitas e infecção por vírus Zika. Implicações para a saúde pública nas Américas’’ (DINIZ, 2016).

Em 16 de dezembro, a Fiocruz informou que o Zika poderia estar associado ao aumento de casos da Síndrome de Guillain-Barré. Estudos posteriores confirmaram a relação entre o vírus e a síndrome (KRAUER *et al.*, 2017). No final de 2015, o número estimado de casos em suspeita de infecção variou de 440.000 a 1.300.000 (MUSSO; GUBLER, 2016).

O Brasil apresentava certo potencial para que o cenário epidêmico se instalasse. O potencial para essa nova doença era porque havia uma distribuição nacional dos vetores do vírus, a saber: o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*. Para tentar explicar a chegada do vírus no território brasileiro, foi sugerido que tenha sido por meio da Copa do Mundo. Porém, os argumentos contrários a essa ideia dizem que os times do pacífico que estavam convivendo com o Zika não participaram da competição, o que inviabiliza essa relação causal. Todavia, no mesmo ano (2014), o Brasil sediou o Campeonato de Canoagem, em que 4 cidades do pacífico, que estavam com o vírus circulante, participaram, como a Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilha de Páscoa e Ilhas Cook, o que pode ter contribuído para a circulação e disseminação do vírus (MUSSO; GUBLER, 2016).

Em relação à transmissão sexual, ela foi confirmada por meio da pesquisa realizada pela Fiocruz, em colaboração com a Universidade Estadual do Colorado (CSU) dos EUA (MAGALHÃES *et al.*, 2021). No estudo, foram encontradas evidências importantes que relacionam a transmissão sexual do vírus e o aumento dos casos da doença em Pernambuco. Assim, conclui-se que essa pode ter sido mais uma forma de transmissão, junto com a vetorial, resultando na disseminação do vírus nas diferentes partes do Brasil (FIOCRUZ, c2021a).

EPIDEMIOLOGIA

Ao saber do histórico da doença é possível identificar certos pontos epidemiológicos que envolvem o Zika vírus. Na África, alguns países começaram a relatar casos de transmissão por Zika vírus a partir de 2016, como Guiné Bissau e Angola, com a detecção dos casos por meio de estudo retrospectivo de coorte em pacientes, relato de viajantes e detecção do vírus no mosquito. Além disso, em outubro de 2015, Cabo Verde declarou surto do vírus, chegando a 7.757 suspeitos em maio de 2016, com 3 casos de microcefalia (HILLS; FISCHER, 2017).

Na Ásia, ficou reconhecida a transmissão do ZIKAV na década de 1950, com casos esporádicos descritos desde então (SONG *et al.*, 2017). Os casos começaram a aumentar

quando houve melhora na vigilância e conscientização, pois passaram a identificar de forma retrospectiva casos que não haviam sido detectados há 5-10 anos antes. Em 2016, a Tailândia teve aumento do número de casos, incluindo 2 síndromes de Zika congênita. O Vietnã também reportou casos de microcefalia ligados ao Zika vírus (HILLS; FISCHER, 2017).

O vírus se espalhou para diversas regiões do pacífico (SONG *et al.*, 2017.), como na Nova Caledônia e nas Ilhas Cook, a partir da Polinésia Francesa.

Na Europa, alguns casos isolados apareceram no Reino Unido, Espanha, Portugal e Israel. A maior parte dos infectados eram pessoas que estavam voltando de países endêmicos, como o Brasil (G1, c2021).

Nas Américas, a contaminação se deu em grandes proporções em determinados territórios (SONG *et al.*, 2017). De janeiro de 2015 até março de 2017 o Brasil possuía 46% dos casos (346.475), seguido pela Colômbia com 14% (107.206) e Venezuela com 8% (62.200). Por região, tem-se que 70% dos casos ficaram concentrados na América do Sul, 21% no Caribe, 9% na América Central e menos de 1% na América do Norte. Nas Américas, os únicos países que não relataram transmissão foram: Bermudas, Canadá, Uruguai e Chile (HILLS; FISCHER, 2017).

Na américa do sul, o pico da incidência se deu em fevereiro de 2016. Porém, a curva passou a ser descendente a partir desse período, uma vez que a imunidade da população acabou reduzindo a transmissão em muitas áreas (HILLS; FISCHER, 2017).

No Brasil, segundo o boletim epidemiológico (2015-2019) do Ministério da Saúde, o vírus teve sua propagação iniciada pelos estados do Nordeste, sendo que o maior número de casos (56,9%) veio dessa região, seguido das regiões Sudeste (26,1%) e Centro-Oeste (7,7%). Quanto ao maior número de casos notificados por cidade, tem-se: Pernambuco (16,2%), Bahia (14,9%), São Paulo (10,3%), Rio de Janeiro (6,6%) e Paraíba (6,6%) (BRASIL, 2019b).

VIROLOGIA E VETORES

Zika é um arbovírus (transmitido por vetores artrópodes), composto por RNA, que pertence à família dos *Flaviviridae*, da qual fazem parte os vírus da dengue, do oeste do Nilo, da encefalite de *St. Louis* e da encefalite japonesa, entre outros. Duas linhagens do vírus já foram bem descritas: africana e asiática. É um vírus com ampla distribuição mundial, devido à versatilidade geográfica do seu vetor, e o que está mais relacionado virologicamente com o vírus da dengue, o que explica as reações cruzadas entre eles nos testes diagnósticos (MARTINS *et al.*, 2016).

Os seres humanos e os macacos são os únicos hospedeiros vertebrados viáveis

conhecidos. A picada pelo mosquito do gênero *Aedes*, sobretudo *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus,* em hospedeiros infectados, permite que o mosquito se torne o vetor da doença e infecte outras pessoas nos próximos repastos sanguíneos. (PETERSEN *et al.*, 2016). No capítulo 1 deste livro, o qual aborda o vírus dengue, há maiores detalhes sobre os vetores, os quais são os mesmos para ambas as doenças.

Além da transmissão vetorial, a infecção pode ocorrer a partir de relações sexuais, a segunda forma mais comum de infecção, pois o vírus é capaz de infectar os testículos e ser secretado juntamente com o sêmen. Transmissão vertical e por aleitamento materno também são possíveis (SONG *et al.*, 2017).

SINTOMATOLOGIA

As infecções pelo Zika vírus costumam ser assintomáticas em cerca de 50%-80% dos adultos e 30% das crianças (BAUD *et al.*, 2017), porcentagem essa que pode variar dependendo da linhagem do flavivírus. O quadro clínico sintomático da Zika enquadra-se na síndrome febril aguda, na qual a febre costuma durar no máximo sete dias, em média dois. Na Zika a febre comumente apresenta início súbito, é intermitente e não atinge valores muito elevados. Além da febre, outros sintomas sistêmicos geralmente estão presentes, tais como: cefaleia (45%), dor retro-auricular (39%), astenia, mialgia (48%), artralgia (65%), edema periarticular (19%), náuseas, vômitos (10%) e dores abdominais. A mialgia e a artralgia não costumam ser exuberantes, como ocorre na Dengue e na Chikungunya, respectivamente (MARTINS *et al.*, 2016).

A presença de exantema maculopapular morbiliforme, principalmente no início do quadro febril, e conjuntivite não supurativa (presente em 55% dos casos) são achados fortemente associados à infecção pelo Zika vírus. O exantema está presente em 90% dos sintomáticos (PETERSEN *et al.*, 2016) e auxilia no diagnóstico diferencial com a Dengue, pois nesta arbovirose seu surgimento costuma estar associado à fase final da doença, no período de defervescência (MARTINS *et al.*, 2016).

Apesar de sangramentos serem incomuns, casos de hematospermia e sangramento subcutâneo, com petéquias e equimoses, já foram relatados. Casos fatais de Púrpura Trombocitopênica Autoimune decorrentes da infecção pelo Zika vírus foram confirmados, apesar de serem eventos raros (MARTINS *et al.*, 2016).

Em alguns casos pode haver coinfecção com outras arboviroses, como Dengue e Chikungunya, por compartilharem o mesmo vetor, e a sintomatologia resultar da soma das apresentações clássicas de cada doença (MARTINS *et al.*, 2016).

Dentre as arboviroses, o vírus Zika é o que apresenta o maior neurotropismo. Quadros de meningite, encefalite, mielorradiculopatia e síndrome de Guillain-Barré (SGB) podem ocorrer associados à infecção (SIU *et al.*, 2016).

A primeira complicação documentada da Zika nos adultos foi a Síndrome de Guillain-Barré, uma das causas mais comuns de paralisia flácida aguda, que decorre de lesões nos nervos periféricos com fraqueza progressiva, geralmente simétrica e ascendente. Arreflexia, alterações sensitivas e autonômicas também podem ocorrer. Costuma ser uma condição pós-infecciosa e autolimitada, mas que pode necessitar de suporte em leito de terapia intensiva devido à fraqueza dos músculos respiratórios (SIU *et al.*, 2016).

Aumentos de até 25 vezes na incidência (globalmente é de 1,2 a cada 100.000 pessoas) de SGB foram reportados na Polinésia Francesa e no Brasil durante os surtos de Zika nesses países em 2013 e 2015, respectivamente (SIU *et al.*, 2016).

Além de aumentar a incidência da SGB, o Zika vírus também altera a sua evolução (BAUD *et al.*, 2017):

- Possui início mais precoce: em média, após 6 dias dos sintomas da Zika
- É mais rápida: atinge o nadir em 6 dias (média de 4 semanas)
- Sua fase de platô é de 4 dias.
- Acomete pessoas mais velhas
- Nervos cranianos são afetados com maior frequência.

Levando em consideração a possibilidade de insuficiência respiratória decorrente da SGB, essa complicação é de suma importância e deve sempre ser suspeitada em pacientes com paralisia flácida aguda com antecedente de sintomas típicos das arboviroses ou que tenham viajado para áreas endêmicas recentemente (SIU *et al.*, 2016).

Apesar de ser uma doença geralmente leve e autolimitada nos adultos, a transmissão vertical do vírus pode acarretar, para consternação de muitos pais e mães, alterações no desenvolvimento do SNC do feto, cursando com a Síndrome Congênita do Zika. O espectro total de alterações no feto ainda não é conhecido (PETERSEN *et al.*, 2016).

O risco de alterações no desenvolvimento do parênquima encefálico no feto é 50 vezes maior nas gestantes que se infectam com o vírus Zika, sobretudo durante o primeiro trimestre de gravidez, independente da presença ou ausência de sintomatologia (BAUD *et al.*, 2017). Em um relatório brasileiro alterações fetais durante ultrassonografias foram encontradas em 29% das gestantes que foram infectadas pelo Zika durante a gravidez (PETERSEN *et al.*, 2016).

A microcefalia é a alteração mais conhecida e sua correlação com o Zika vírus foi amplamente estudada por pesquisadores brasileiros. A detecção do material genético do vírus no líquido amniótico, na placenta e no tecido encefálico de natimortos foi crucial para a confirmação dessa causalidade. Além da alteração do perímetro encefálico, lisencefalia, microcalcificações periventriculares, hipoplasia/ aplasia do vermix cerebelar, cegueira,

surdez, artrogripose e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor também podem estar presentes. Alterações oculares foram encontradas em 35% das crianças com microcefalia (KRAUER *et al.*, 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a microcefalia é caracterizada pela medida do crânio realizada, pelo menos, 24 horas após o nascimento e dentro da primeira semana de vida (até 6 dias e 23 horas), por meio de técnica e equipamentos padronizados, em que o Perímetro Cefálico (PC) apresente medida menor que menos dois (-2) desvios-padrão abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional. Em até 20% dos casos da Síndrome Congênita do Zika, porém, o perímetro craniano é normal e a microcefalia pode se desenvolver após o nascimento. É essencial, portanto, que a microcefalia não seja o único critério a ser avaliado (BAUD *et al*., 2017).

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da Zika ainda não está totalmente compreendida; porém, sabe-se que o vírus se replica inicialmente nas células dendríticas que estejam próximas ao local de inoculação e dissemina-se posteriormente para o sangue e os linfonodos (BUCKLEY; GOULD, 1988). A proteína E é a principal proteína de superfície do vírus e está envolvida na ligação molecular entre receptores da célula hospedeira e fusão de suas membranas. A replicação do vírus de forma assintomática dura de 3 a 14 dias e a viremia dura até uma semana quando há manifestação clínica da doença (KROW-LUCAL; BIGGERSTAFF, 2017).

O neurotropismo do vírus ocorre principalmente em relação às células neuronais progenitoras, mas pode acometer células em qualquer estágio de maturação (COSTELLO *et al*., 2016). Neurônios e células gliais em desenvolvimento expressam altos níveis da proteína de superfície AXL, a qual atua como receptor para as partículas virais e facilita a formação de endossomos, o que facilita a liberação do material genético do vírus no interior da célula (NOWASKOWSKI *et al*., 2016).

A infecção viral aumenta a morte celular por mecanismos de apoptose e autofagia e desregula o processo do ciclo celular, o que altera a capacidade de crescimento das células (TANG *et al*., 2016). A lesão às células do sistema nervoso parece ser decorrente de lesão direta e/ou de reatividade cruzada (SIU *et al*., 2016).

O maior risco de alterações no SNC, como a microcefalia, ocorre quando a infecção pelo vírus Zika ocorre no primeiro trimestre gestacional, por se tratar de um período da embriogênese essencial para o desenvolvimento e migração corretos das células do sistema nervoso. Apesar do risco ser maior no primeiro trimestre, alterações do SNC são encontradas em casos de exposição até às 39 semanas de gestação e sugere-se que a matriz germinativa periventricular seja o principal sítio de lesão do vírus no encéfalo em

desenvolvimento (GUILLEMETTE-ARTUR *et al*., 2016).

A transmissão transplacentária do vírus Zika ocorre principalmente a partir dos macrófagos placentários (células de Hofbauer) e pelo citotrofoblastos (QUICKE *et al*., 2016).

Além da idade gestacional, o risco de microcefalia depende das características específicas dos anticorpos maternos, que podem aumentar ou diminuir a entrada do vírus nas células (ROBBIANI *et al*., 2019). A presença de anticorpos contra outros flavivírus pode intensificar a infecção por Zika, o que pode gerar uma apresentação clínica mais grave (BARDINA *et al*., 2017).

DIAGNÓSTICO

A suspeita de infecção pelo Zika vírus deve ocorrer nos seguintes casos: pacientes que apresentam os sintomas clínicos e vivem em uma região endêmica; pacientes que realizaram viagem recente para uma área endêmica; pacientes que tiveram relação sexual sem preservativo com uma pessoa infectada (RAWAL; YADAV, 2016.); mulheres grávidas que foram expostas ao Zika ou que, ao exame do ultrassom, sejam encontrados achados associados à Zika no feto (WOLFORD; SCHAEFER, 2018).

As duas principais formas de diagnóstico são: o diagnóstico molecular e o diagnóstico sorológico (WOLFORD; SCHAEFER, 2018).

O diagnóstico molecular se dá pela reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). O teste é altamente sensível e é considerado o “padrão ouro” para diagnóstico do Zika vírus (NOORBAKHSH *et al*., 2019.), devendo ser realizado nos primeiros 3 a 7 dias do início da infecção, sendo esta a fase aguda (RAWAL; YADAV, 2016). Apesar de ser altamente específico e sensível, o curto período de viremia (NOORBAKHSH *et al*., 2019), e o grande número de paciente assintomáticos podem afetar negativamente a detecção do RNA do Zika vírus. Assim, para aumentar as chances de um diagnóstico efetivo, o soro, o sangue total e a urina devem ser coletados e enviados para o teste molecular o mais rápido possível após o início dos sintomas (LANDRY; GEORGE, 2016).

O diagnóstico sorológico pelo Zika vírus geralmente é feito por ELISA (MUSSO; GUBLER, 2016). Os anticorpos IgM contra o Zika vírus começam a aparecer de 4 a 7 dias após o início da infecção e podem persistir até 12 semanas (LANDRY; GEORGE, 2016). Vale ressaltar que o vírus da Zika apresenta reação sorológica cruzada com outros flavivírus, como os vírus da Dengue e da Febre Amarela. Logo, se no passado tiver ocorrido uma infecção ou imunização com outro flavivírus, pode ser que haja identificação de anticorpos contra outro vírus que não seja contra o da Zika, ou seja, o exame pode apresentar falsos

positivos ou resultados ambíguos (LANDRY; GEORGE, 2016).

Esses tipos de resultados devem ser confirmados por teste de neutralização por redução de placa (PRNT) (NOORBAKHSH *et al.*, 2019.), o qual é considerado "padrão ouro" para identificação de anticorpos anti-flavivírus (MUSSO; GUBLER, 2016).

Em relação ao hemograma dos pacientes com Zika vírus, os resultados, geralmente, estão dentro dos valores de referência, mas podem cursar com neutropenia leve e trombocitopenia leve. Em oposição, o hemograma dos pacientes com dengue apresenta leucopenia, neutropenia, linfopenia e trombocitopenia. Além das alterações no hemograma pode haver aumento das aminotransferases. (MUSSO; GUBLER, 2016).

TRATAMENTO

Não há tratamento específico disponível contra a infecção do Zika vírus (MUSSO; GUBLER, 2016). O manejo é de suporte e consiste em estimular o repouso e manter o paciente com a ingestão de líquidos, a fim de evitar desidratação. É recomendado o uso de antitérmicos para o combate da febre. Caso haja suspeita de Dengue, é contraindicado o uso de anti-inflamatórios não esteróides, uma vez que há risco de desencadear hemorragias e a Síndrome de Reye (WOLFORD; SCHAEFER, 2018).

Muitos estudos têm sido desenvolvidos para elaborar medicamentos antivirais contra o Zika vírus, considerando os potenciais danos neurológicos e a sua rápida disseminação geográfica. No entanto, nenhum medicamento de categoria A aprovado pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) foi considerado seguro para mães e bebês (NOORBAKHSH *et al.*, 2019).

FEBRE AMARELA

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA

Acredita-se que o vírus da FA, presente no Continente Africano há 3.000 anos, veio para o Continente Americano no século XVI em navios negreiros durante o período colonial. Juntamente com o transporte viral para o continente americano, tivemos o transporte do vetor urbano da doença, *Aedes Aegypti*, favorecendo a propagação da doença no continente. Porém, existem registros sanitários nacionais que afirmam que a FA tenha tido origem na América Tropical, tendo resistido entre os animais silvestres e infectado o homem em um momento oportunista. Logo, as questões de origem do vírus no território brasileiro e sua propagação não estão bem definidas na literatura disponível (VERONESI, 2015).

A patologia disseminou-se nos séculos XVIII e XIX a partir da colonização africana e americana. Em 1900, descobriu-se que necessitava de um vetor e, na década de 1930, com a descoberta da vacina, a doença deixou de ser tão temida e a relevância médica diminuiu (MARTINS *et al.,* 2016).

Por fim, é importante ressaltar que, até os dias atuais, em regiões tropicais da América do Sul e da África, a doença mantém o seu caráter endêmico ou epidêmico (MARTINS *et al.,* 2016).

EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem 34 países na África e 13 nas Américas Central e do Sul considerados endêmicos ou que possuem regiões endêmicas para a FA (2019). Nessas nações, a doença ocorre principalmente em áreas silvestres, necessitando da presença de um primata não-humano (PNH) para a sua disseminação (XAVIER *et al.,* 2018).

O Continente Africano representa quase 90% dos 200 mil casos anuais, com vários surtos epidêmicos entre os ciclos urbano e silvestre do vírus. No entanto, acredita-se que a incidência da febre amarela (FA) é subestimada devido a subnotificações (VELASCO *et al.*, 2020).

Nas Américas são descritos dois ciclos de transmissão, sendo predominante o ciclo silvestre, no qual os PNH são os hospedeiros amplificadores, os mosquitos, principalmente dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*, os principais vetores e o homem um hospedeiro acidental (BRASIL, 2020).

No Brasil, a FA silvestre é uma doença endêmica no Brasil, principalmente na Região Amazônica e no Planalto Central (VERONESI, 2015). Na região extra-amazônica, períodos epidêmicos são registrados ocasionalmente, caracterizando a reemergência do vírus no País (BRASIL, 2018). A ocorrência é sazonal, de maior incidência entre dezembro

e maio, embora haja registros em todos os meses na série histórica. Condições favoráveis para a transmissão, como elevadas temperaturas e pluviosidade, alta densidade de vetores e hospedeiros primários, presença de bolsões de suscetíveis e baixas coberturas vacinais podem resultar na ocorrência de surtos, com periodicidade irregular (BRASIL, 2020).

Na primeira metade de 2017, um grande surto de FA ocorreu no Brasil, particularmente na região Sudeste, sobretudo nos Estados de Minas Gerais (MG) e Espírito Santo (ES), sendo considerado um dos mais significativos dos últimos 70 anos (SILVA, N. *et al.*, 2020). No período de dezembro de 2016 a março de 2017, 1.561 casos suspeitos foram notificados ao Ministério da Saúde. Entre eles, 448 (28,7%) foram confirmados e 263 (16,9%) descartados, com 144 (54,5%) óbitos relacionados à doença (XAVIER *et al.,* 2018). Em menos de 18 meses, entre os anos de 2017 e 2018, a região Sudeste apresentou 1833 casos laboratorialmente confirmados e 578 mortes por FA (FERREIRA, 2019).

Felizmente, campanhas de vacinação brasileiras foram intensificadas para a população atingida, resultando na diminuição dos casos nos últimos anos. De dezembro de 2018 a junho de 2019, 82 casos foram confirmados, enquanto que, de dezembro de 2019 a junho de 2019, somente 18 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Mais recentemente, entre julho de 2020 e janeiro de 2021, 125 casos humanos suspeitos foram notificados, dos quais 107 foram descartados e 18 estavam em investigação. Nenhum caso de FA foi confirmado até então, embora existam perspectivas de casos confirmados para o período sazonal de dezembro a maio, principalmente na região Sul do país (BRASIL, 2021).

Epidemiologicamente, a FA afeta predominantemente pacientes do sexo masculino e de idade economicamente ativa: são moradores de áreas rurais, ou pessoas que se deslocaram para regiões florestais em razão de trabalho ou recreação, sem antecedentes vacinais (CHEN; WILSON, 2020; XAVIER *et al.,* 2018).

A mortalidade global por FA é de 5 a 10%. Entretanto, oscila entre 40% e 60% no Brasil. Além disso, a notificação permanece baixa, sobretudo se comparada à elevada letalidade (MARTINS *et al.*, 2016).

A FA apresenta-se sob duas formas epidemiológicas, ambas idênticas do ponto de vista etiológico, fisiopatológico, imunológico e clínico, porém com dois ciclos de transmissão distintos: a forma urbana e a forma silvestre (COURA, 2013).

Considerada uma zoonose, a FA silvestre tem os PNH como principais hospedeiros e amplificadores do vírus, produzindo elevada viremia (BRASIL, 2018). Sensíveis à infecção viral, o macaco guariba ou bugio (*Alouatta)* e o macaco-prego (*Cebus)* são os principais hospedeiros, geralmente sendo mortos pela doença quando infectados. Outros animais silvestres, como roedores e marsupiais, também podem contrair o vírus (VERONESI, 2015).

Os mosquitos são reconhecidos como os verdadeiros vetores reservatórios do vírus

da febre amarela, podendo transmiti-lo durante toda a fase alada de vida (cerca de 6 a 8 semanas) (BRASIL, 2020; COURA, 2013). Nas Américas, a FA silvestre é transmitida por mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes,* os quais apresentam hábitos diurnos, habitam a copa das árvores e são facilmente infectados pelo vírus (COURA, 2013; MARTINS *et al.*, 2016). Apenas as fêmeas desses mosquitos são capazes de transmitir o vírus por meio de sua picada, não ocorrendo transmissão de pessoa a pessoa (BRASIL, 2020).

O homem não imunizado infecta-se acidentalmente ao expor-se a áreas de matas rurais e silvestres onde o vírus está disponível. Fechando-se o ciclo, um mosquito adquire o vírus ao picar um PNH ou um humano infectado (BRASIL, 2020).

Apesar do vírus da FA ser detectado nas maiores regiões metropolitanas nos últimos anos, sendo notificado um grande número de casos confirmados, nenhuma evidência de um processo de reurbanização foi documentada (BRASIL, 2020). Dessa forma, os últimos casos registrados de FA urbana no Brasil são datados de 1942, ocorridos no Estado do Acre (AC) (BRASIL, 2018).

Transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti,* a forma urbana é uma antroponose, não se reconhecendo outros reservatórios de animais vertebrados de importância epidemiológica além do homem (COURA, 2013).

Outra importante forma de transmissão pelo *Aedes aegypti* é a transovariana, demonstrada por Aitken *et al.,* (1979) e por Diallo, Thonnon e Fontenille (2000). Dispensando o homem no ciclo biológico, esse modo de transmissão poderia manter o vírus durante estações secas ou frias, quando não existem mosquitos adultos ou reservatórios infectados (VERONESI, 2015). Ainda não está claro o grau de contribuição epidemiológica da transmissão transovariana para a FA, mas essa é uma estratégia de permanência do vírus na ausência de um hospedeiro vertebrado (CHEN; WILSON, 2020).

ETIOLOGIA

O vírus da febre amarela pertence ao gênero Flavivirus e à família Flaviviridae (do latim *flavus*, que significa amarelo, devido à icterícia induzida) (HASAN *et al*., 2018). Outros vírus da família Flaviviridae causam doenças como dengue, encefalite de St. Louis, febre do Nilo Ocidental e a Zika (HIGUERA; RAMÍREZ, 2019).

São vírus icosaédricos, com aproximadamente 50nm de diâmetro, composto por um envelope lipídico coberto superficialmente por cópias de proteínas de membrana e glicoproteínas de envelope. As proteínas do envelope apresentam propriedades biológicas importantes como a ligação aos receptores das células hospedeiras, a fusão da membrana endossomal e mediação da hemaglutinação e neutralização viral (VELASCO, 2020).

Os Flavivírus são constituídos por um genoma de RNA de fita simples de sentido

positivo, possuindo 10 genes, os quais codificam três proteínas estruturais (C,M e E) e sete não estruturais. Das estruturais, a proteína C está localizada no capsídeo viral, enquanto as proteínas E e M fazem parte do envelope viral (VERONESI, 2015).

Estudos filogenéticos encontraram um sorotipo do vírus da febre amarela e sete genótipos descritos na África e na América do Sul. Na África, cinco genótipos foram descritos. Já na América do Sul, dois genótipos foram descritos, os quais são derivados do genótipo da África Ocidental, sendo o South American I o mais predominante no Brasil (SILVA, N. *et al.*, 2020). A relação entre o vírus da África Ocidental e o da América do Sul ratificam a hipótese de que o vírus da febre amarela chegou ao Ocidente vindo da África (VELASCO *et al.,* 2020).

Esses vírus podem diferir em características importantes, como virulência e transmissibilidade por populações específicas de mosquitos (CHEN; WILSON, 2020).

Finalmente, é importante ressaltar que o crescimento de viagens globais e o movimento populacional representam risco aumentado para a introdução da febre amarela em áreas tropicais e subtropicais que estão infestadas de mosquitos transmissores dessa patologia (CHEN; WILSON, 2020).

FISIOPATOLOGIA

Apesar de apresentar hepatotropismo notório, a FA é uma doença infecciosa sistêmica que compromete vários órgãos simultaneamente e pode causar falência orgânica múltipla. Após a transmissão pela picada do mosquito, ocorre a replicação do vírus no sítio de inoculação e sua disseminação para linfonodos regionais (BRASIL, 2020). Nesses últimos, o vírus também se multiplica, infectando linfócitos, macrófagos e células dendríticas. Em seguida, os vírus são levados à corrente sanguínea pelos vasos linfáticos, iniciando seu período de viremia (3º a 6º dia após a infecção) (COURA, 2013; (VERONESI, 2015). Posteriormente, é carreado pelos monócitos circulantes até as células de Kupffer no fígado e por outros macrófagos teciduais até rins, pulmões, adrenais, coração, baço e medula óssea (VELASCO *et al.,* 2020).

A resposta imune na FA é complexa. Nos estágios iniciais, ocorre um aumento dos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), IL-1, e IL-6 em menor grau, com um pico secundário de TNF-α 7 dias depois. O padrão celular da resposta imune é determinado, principalmente, por linfócitos T CD4, além de linfócitos T CD8, células T citotóxicas, macrófagos, células polimorfonucleares e células *natural killer.* Em casos fatais humanos, a elevada expressão de TNF-α, IFN-γ e TGF-β caracteriza o padrão de resposta. Porém, a arma mais importante do sistema imune contra o vírus da FA é a imunidade humoral com a produção de anticorpos IgM e IgG, ambos neutralizantes do patógeno, conferindo imunidade duradoura por toda a vida (VERONESI, 2015; VELASCO *et al.*, 2020).

As alterações patológicas são mais pronunciadas no fígado e nos rins. O dano hepático caracteriza-se pela necrose mediozonal, uma lesão difusa que poupa algumas células, deixando as áreas atingidas com um aspecto salpicado (COURA, 2013; VELASCO *et al.*, 2020). Posteriormente, as células necróticas sofrem coagulação, levando à degeneração eosinofílica dos hepatócitos, resultando no aparecimento dos corpúsculos citoplasmáticos de Councilman/Rocha Lima e inclusões nucleares eosinofílicas e granulares (corpúsculo de Torres). Além disso, a degeneração gordurosa dos hepatócitos quase sempre está presente, sobretudo nas fases mais tardias da doença. Enquanto isso, os sinusóides mostram-se dilatados, com grande quantidade de exsudato intersticial e possível hemorragia presente, com danos vasculares adicionais por radicais livres de oxigênio liberados que produzem hipóxia tecidual por baixo fluxo sanguíneo (MARTINS *et al.*, 2016; VERONESI, 2015). Apesar disso, a arquitetura do lóbulo hepático é preservada, com manutenção da rede de reticulina, e a recuperação ocorre sem fibrose (VELASCO *et al.*, 2020).

Nos rins, o comprometimento por suposta lesão direta do vírus promove lesão tubular renal, proteinúria e elevação das escórias renais. Provavelmente, as lesões glomerulares são responsáveis pela acentuada albuminúria. Em casos graves, a insuficiência renal aguda pode necessitar de hemodiálise e, juntamente com a insuficiência hepática, pode levar à síndrome hepatorrenal (BRASIL, 2020; MARTINS *et al.*, 2016). Ademais, ocorre edema, pequena infiltração de leucócitos e hemorragias nos túbulos renais (VERONESI, 2015).

No coração, o vírus pode levar à miocardite e comprometer o sistema de condução, contribuindo para distúrbios da condução e arritmias. Secundariamente, o coração também pode ser afetado pelas alterações endoteliais sistêmicas, com choque prolongado (VELASCO *et al.,* 2020). Essas alterações cardíacas podem favorecer a má perfusão tecidual, hipotensão e acidose metabólica (BRASIL, 2020).

O comprometimento neurológico provavelmente é decorrente de vários fatores, como o acúmulo de glutamina, a hiperamonemia, a uremia e a acidose metabólica, levando à desregulação do fluxo sanguíneo cerebral com consequente edema cerebral e hemorragias perivasculares, resultando em edema difuso (VELASCO *et al.,* 2020).

Fenômenos hemorrágicos são encontrados em vários sistemas, incluindo a pele e as superfícies mucosas. No trato gastrointestinal, podem haver hemorragias do tipo petequial focal ou difusa, com erosões na mucosa, causando hematêmese e melena. Como causa dos sangramentos, uma combinação de reduzida síntese hepática de fatores de coagulação, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia e disfunções endotelial e plaquetária são somadas a uma exacerbada resposta inflamatória sistêmica com liberação de várias substâncias pró-inflamatórias, favorecendo a evolução para choque e óbito (BRASIL, 2020; VELASCO *et al.,* 2020).

SINTOMATOLOGIA

A FA apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas que podem variar de quadros assintomáticos à febre hemorrágica, apresentando a tríade clássica de icterícia, hemorragias e albuminúria, que se associa à altas taxas de mortalidade (KLEINERT *et al*., 2019; VELASCO *et al.,* 2020).

A patologia apresenta período de incubação de 3 a 6 dias. A partir disso, divide-se em três períodos: O primeiro, infecção, caracteriza-se pelo período de viremia em que ocorrem sintomas similares aos da gripe, como febre, cefaléia e mialgias, os quais iniciam-se rapidamente, além de vômito e irritabilidade. Achados no exame físico são poucos, sendo que os mais comuns são: sufusão conjuntival e sinal de Faget (dissociação pulso-temperatura, com bradicardia relativa durante a febre). O segundo período, remissão, caracteriza-se quando a soroconversão é observada, enquanto a febre e os sintomas voltam ou desaparecem (SILVA, N. *et al.,* 2020; VELASCO *et al.,* 2020).

Finalmente, o terceiro período, intoxicação, afeta de 15 a 25% dos pacientes sintomáticos e caracteriza-se por um período de remissão da febre por algumas horas (geralmente 12-48 horas), em que há uma sensação de bem estar. Logo após, os sintomas reaparecem, incluindo febre alta, cefaleia, dorsalgia, náuseas, vômitos, dor abdominal e sonolência. Ainda no período toxêmico, poderão ocorrer sintomas como febre hemorrágica, hemorragias podendo ocasionar choque hipovolêmico hemorrágico, disfunção de múltiplos órgãos, icterícia (considerada uma pista clínica importante), oligúria, anúria, insuficiência renal e cardiovascular, astenia e prostração, agravadas por uma ingestão oral diminuída e vômitos persistentes (SILVA, N. *et al.,* 2020; VELASCO *et al.,* 2020; CHEN; WILSON, 2020).

Na fase de toxemia, o sinal de Faget ocorre geralmente no primeiro dia, desaparecendo no segundo. Os níveis de bilirrubinas próximos do normal ocorrem no início do quadro mas, posteriormente, conforme a evolução do caso, os pacientes apresentam icterícia progressiva. Além disso, há alterações nos níveis de aminotransferases, albuminúria (característica muito presente na FA e ajuda na diferenciação de outras causas de hepatite viral), aumento da proteinorraquia sem pleocitose (VELASCO *et al.,* 2020).

Em pacientes que apresentam insuficiência hepática fulminante, há uma elevação considerável das enzimas hepatocelulares, alargamento do tempo de protrombina e queda brusca dos fatores de coagulação vitamina K dependentes (II, V, VII, IX e X). Nesses casos, o quadro clínico apresentado é de confusão mental, *flapping* e hálito adocicado pela encefalopatia hepática, demonstrada por edema e herniação cerebral podendo levar ao choque neurogênico. Mais tardiamente, apresentam-se com convulsões, coma e, conforme a evolução do quadro, advém o choque e a acidose metabólica, disfunção miocárdica com arritmias, podendo ocasionar choque cardiogênico ou misto, indicando prognóstico

desfavorável e frequentemente disfunção de múltiplos órgãos (VELASCO *et al.,* 2020).

Infecções bacterianas secundárias, como pneumonia, infecção do trato urinário e infecção de corrente sanguínea são decorrentes da disfunção do sistema imune dos pacientes e das complicações dos cuidados intensivos como a invasão da pele para acessos vasculares, sondas nasoenterais e intubação orotraqueal. Tais infecções geralmente evoluem para sepse e podem estar diretamente relacionadas à morte por choque séptico (VELASCO *et al.,* 2020).

A FA pode ser assintomática, leve, moderada, grave ou maligna (SILVA, A. *et al.,* 2019). A partir dessa divisão, aproximadamente 90% dos casos de FA apresentam quadro clínico assintomático ou oligossintomático (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2017). Já nas formas clínicas grave e maligna, a mortalidade global varia de 5 a 10%, sendo que letalidade de 40% já foi descrita no Brasil (SILVA, N. *et al.,* 2020).

Os achados clínicos da forma leve da FA são caracterizados pela ausência de sinais de alarme e gravidade. Enquanto que na forma moderada caracterizam-se pela presença de pelo menos um dos achados de alarme como vômitos, diarreia e dor abdominal, sem a presença de sinais de gravidade. Por fim, na forma grave/malígna caracterizam-se pela presença de pelo menos um dos sinais de gravidade: oligúria, sonolência, confusão mental, torpor, coma, convulsão, sangramento, dificuldade respiratória, hipotensão, sinais de má perfusão e icterícia (BRASIL, 2020).

É importante ressaltar que as características clínicas podem variar de acordo com os diferentes fatores que se relacionam ao hospedeiro e à fase de infecção. Além disso, a FA evolui rapidamente, sendo que a morte geralmente ocorre dentro de 7 a 10 dias após o início da sintomatologia (SILVA, N. *et al.,* 2020; VELASCO *et al.,* 2020; BRASIL, 2020). Pacientes que apresentam os quadros graves de FA têm a mortalidade de 40 a 60% e, quando há sobrevivência ao período crítico da doença, a recuperação hepática é total, sem evolução para quadro de hepatite crônica (VELASCO *et al.,* 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico não é tão complexo para pacientes não vacinados e expostos a uma zona endêmica da doença (MARTINS *et al.,* 2015). Nesses casos, a FA deve ser suspeitada em indivíduos com até sete dias de quadro febril agudo (febre relatada ou aferida), acompanhada de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: cefaleia, mialgia, lombalgia, mal-estar, calafrios, náuseas, tonturas, dor abdominal, icterícia, manifestações hemorrágicas, elevação de transaminases com exposição em área recentemente afetada (em surto) ou em ambientes rurais destas, independentemente do estado vacinal (BRASIL, 2020).

Já em área sem evidência de circulação viral, em indivíduos com quadro infeccioso

febril agudo (geralmente até sete dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, com exposição nos últimos 15 dias em área de risco e/ou em Área Com Recomendação de Vacinação (ACRV) e/ou em locais com recente ocorrência de epizootia em PNH; independentemente do estado vacinal (BRASIL, 2020). Além disso, deve-se considerar o curto período de incubação da doença (de 3 a 7 dias), sendo um importante dado na avaliação inicial (MARTINS *et al.,* 2015).

Exames laboratoriais específicos devem ser realizados em casos suspeitos por amostras de sangue, soro, LCR, urina ou tecidos. Os principais são: sorologia com captura de anticorpos IgM da classe pela técnica ELISA; isolamento viral em cultura de células; pesquisa de genoma viral por transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR); e pesquisa de antígeno viral por imuno-histoquímica (BRASIL, 2020).

Em relação aos exames inespecíficos, a urina I pode evidenciar proteinúria maciça, um achado muito sugestivo da doença. Além desse exame, também devem ser solicitados: hemograma completo, TAP, TTPA, fibrinogênio, ALT, AST, bilirrubinas, CPK, uréia, creatinina, sódio, potássio, gasometria e hemocultura (MARTINS *et al.,* 2015; XAVIER *et al.,* 2018).

Clinicamente, a FA grave se assemelha a outras febres hemorrágicas virais que ocorrem na África e na América do Sul, de modo que é necessária uma confirmação laboratorial para se fazer o diagnóstico definitivo, principalmente no início de epidemias e quando ocorrem casos fatais (VELASCO, 2020). Dengue, hantavirose, febre purpúrica brasileira e febre maculosa não cursam com icterícia, o que é relevante para diferenciá-las (MARTINS *et al.,* 2020). Zika e chikungunya também são diferenciais, porém dificilmente evoluem com hepatite e febre hemorrágica grave. Hepatites virais, leptospirose, malária, febre tifóide, tifo murinho, esteatose hepática aguda da gestação e hepatite tóxica são outros diagnósticos diferenciais (BRASIL, 2020; VELASCO *et al.*, 2020). Por isso, a avaliação cuidadosa do histórico de viagens mostra-se importante para diferenciá-la (SIMON; HASHMI; TORP, 2021).

TRATAMENTO

Até o presente momento não há uma terapia antiviral específica disponível para a febre amarela. Portanto, o suporte se baseia em oferecer cuidado clínico hospitalar em terapia intensiva ao paciente, pois esse é o modo de maior eficácia para diminuir as taxas de mortalidade, uma vez que 15% dos pacientes sintomáticos podem progredir rapidamente para FA grave, a qual requer tipos de cuidados intensivos (VELASCO *et al.,* 2020; SILVA, A. *et al.,* 2019; BIFANI; ONG; ALWIS, 2020).

Nas formas leves ou moderadas faz-se apenas o tratamento sintomático da febre, cefaleia, mialgias e artralgias. Contudo, deve ser evitado o uso de anti-inflamatórios e ácido acetilsalicílico (AAS), que podem causar hemorragia digestiva alta, acidose e deterioração

da função renal. É preferível que seja utilizado o paracetamol e seus derivados, mas deve-se evitar o uso de doses superiores a 3,0 gramas por dia. Além de poder utilizar medidas de resfriamento para a diminuição da temperatura corporal (VERONESI, 2015; MARTINS *et al.,* 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2017).

Nas formas graves, o suporte intensivo deve ser oferecido, podendo ser feito suporte com oxigênio (se hipoxemia), fluidos e vasopressores para prevenção de quadros de hipotensão, acidose metabólica e para a preservação da função renal, uma vez que esses fluidos podem influenciar diretamente na reversão do curso dos casos graves. A disfunção renal pode levar à indicação precoce de tratamento por hemodiálise. Além disso, medicamentos antagonistas do receptor histamina tipo 2 (H2) e o sucralfato podem ser usados de modo a prevenir ou melhorar o sangramento gástrico (VELASCO *et al.,* 2020).

É importante ressaltar que sedativos e drogas dependentes do metabolismo hepático devem ser evitadas e deve-se ter atenção aos intervalos de dosagem que tem de ser ajustados na disfunção renal. Há necessidade que sejam administrados medicamentos com menor potencial prejudicial ao fígado como a dipirona. O quadro de disfunção hepática severa deve ser considerado e nesses casos, o suporte nutricional específico e a manutenção da reserva glicêmica devem ser observados atentamente. Nos casos em que o paciente apresenta encefalopatia, devem ser investigadas e tratadas as causas metabólicas passíveis de tratamento, particularmente quando há hipoglicemia. O uso profilático de medicamentos anticonvulsivantes é importante para reduzir a frequência de convulsões (VELASCO *et al.,* 2020; SILVA, A. *et al.,* 2019; MARTINS *et al.,* 2016; BIFANI; ONG; ALWIS, 2020).

Plasma fresco e vitamina K devem ser administrados para que sejam restabelecidos os fatores de coagulação, mas não devem ser prescritos para pacientes sem sangramento. É importante evitar o uso do paracetamol para controlar a temperatura corporal. Nos pacientes que apresentam quadros graves de FA as infecções secundárias são frequentes causas de óbito, e o limiar para investigar e tratar essas infecções deve ser relativamente baixo (VELASCO *et al.,* 2020; BRASIL, 2020).

Algumas abordagens terapêuticas experimentais têm sido utilizadas na FA, como o uso do Interferon-α, anticorpos e medicamentos como a Ribavirina, PolyICLC, aryl acridine, interferon-γ e sofosbuvir (Sovaldi® ou Virunon®), com resultados positivos in vitro contra o vírus da febre amarela. O transplante hepático pode ser considerado em casos graves (VELASCO, 2020).

PREVENÇÃO E CONTROLE

A vacinação é a principal medida de controle da febre amarela e, durante a ocorrência de um surto da doença, recomenda-se a vacinação das pessoas não vacinadas

que residem ou que vão se deslocar para a área de risco (BRASIL, 2018).

A vacina contra a FA deve ser administrada durante a infância em áreas endêmicas, sendo que o esquema vacinal consiste em uma dose única a partir dos 9 meses de idade (RENO et al., 2020; BRASIL, 2018).

Todas as vacinas atualmente disponíveis derivam das subestirpes 17D-204, 17D-213 e 17DD. Dos vacinados, 95% tornam-se soropositivos em 30 dias (CHEN; WILSON, 2020). Alguns estudos mostram que a vacina da febre amarela pode ser considerada válida por 10 anos. No entanto, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas da OMS (SAGE) em Imunização e a Assembleia Mundial da Saúde atualizaram a duração para proteção de longo prazo, removendo o requisito de reforço de 10 anos do RSI (CHEN; WILSON, 2020).

Além da vacinação, algumas medidas de controle e prevenção para evitar a contaminação podem ser tomadas por pessoas que estão se deslocando para áreas endêmicas da doença, como o uso de repelentes (quando necessário, utilizá-los por cima da roupa); proteção da maior extensão possível da pele, por meio da utilização de roupas compridas, uso de roupas mais escuras, permanência o maior tempo possível em ambientes refrigerados, com portas e janelas fechadas ou locais que possuam telas que impeçam a entrada de mosquitos e dormir sob mosquiteiros (BRASIL, 2018).

Pacientes que possuem suspeita de FA também devem seguir as recomendações de prevenção para evitar a transmissão e contágio para pessoas próximas (BRASIL, 2018). Para alguns viajantes que visitam países endêmicos, a vacinação contra a febre amarela é recomendada para proteger o viajante (CHEN; WILSON, 2020).

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

ORIGEM DO GÊNERO LEISHMANIA

Achados Fósseis

As evidências de espécies *Leishmania*-like remetem à Pré-História, através de dois fósseis achados. O primeiro foi encontrado em vestígios de sangue em probóscide e no trato alimentar do mosquito fêmea *Palaeomyia burmitis,* preservado por cerca de 100 milhões de anos em âmbar birmanês, datado do Período Cretáceo da Era Mesozóica. Neste achado foram identificadas as formas promastigotas, paramastigotas e amastigotas, indicando que o hematófago tenha adquirido o parasito de um vertebrado (STEVERDING, 2017).

Posteriormente, foi realizado um estudo das células sanguíneas encontradas nesse fóssil, identificando que o sangue pertencia a um réptil. O segundo fóssil foi encontrado no extinto *Lutzomyia adiketis,* em âmbar dominicano preservado por 20 a 30 milhões de anos, pertencente ao período Oligoceno da Era Cenozóica. As formas promastigotas, paramastigotas e amastigotas também foram observadas no intestino e na probóscide do mosquito; entretanto, não foram encontradas células sanguíneas de vertebrados (STEVERDING, 2017).

Origem Geográfica

Os estudos apontam que o gênero *Leishmania* provavelmente se desenvolveu na Era Mesozóica, anteriormente à separação do supercontinente Pangeia. Todavia, a localização geográfica exata de sua origem ainda é debatida, havendo três principais hipóteses (STEVERDING, 2017):

Hipótese Paleoártica: Em 1971, Lysenko criou a hipótese da origem do protozoário *Leishmania* pertencer à região zoogeográfica Paleoártica, que compreende a Europa, Norte da África, Ásia ao norte do Himalaia e o norte da Península Arábica, no período Paleoceno da Era Cenozóica. Essa hipótese é ancorada pelos achados fósseis de ancestrais Flebotomíneos e roedores Murídeos, os quais também se desenvolveram na região Paleoártica durante o Paleoceno. Os Murídeos foram os prováveis reservatórios do parasito, e suas tocas podem ter oferecido abrigo para o vetor (KERR, 2000).

A partir da região Paleoártica, o vetor e o hospedeiro roedor teriam se espalhado para a região Neoártica, que abrange a América do Norte, em ocasião na qual a Beríngia (porção de terra firme que conectava Alasca e Sibéria) ainda estava intacta. Quando o istmo do Panamá foi formado, há cerca de 3 milhões de anos, o Flebotomíneo e os hospedeiros roedores teriam colonizado a região Neotropical, área que inclui as Américas Central e do Sul, as ilhas caribenhas e o sul do México, no período Plioceno da Era Cenozóica (KERR, 2000; STEVERDING, 2017).

Hipótese Neotropical: É argumentado nesta hipótese que a origem do gênero

Leishmania ocorreu na região Neotropical, pois nessa área há maior diversidade de *Leishmania* em comparação com o chamado “Velho Mundo”. Esta hipótese é a menos provável, uma vez que não há relação direta entre a origem do protozoário e a região em que há mais espécies de *Leishmania*. A especiação do protozoário no “Novo Mundo” pode ser atribuída às mudanças climáticas da região neotropical e à maior variedade de hospedeiros (KERR, 2000; STEVERDING, 2017).

Hipótese do Supercontinente: Em 2000, Momen e Cupolilli sugeriram que, com a separação do supercontinente Gondwana, na era Mesozóica, o gênero *Leishmania* foi dividido e, dessa forma, surgiram os subgêneros *Leishmania* e *Sauroleishmania* na África e o subgênero *Viannia* na América do Sul. A partir desses locais, o protozoário teria se dispersado para regiões vizinhas (MOMEN; CUPOLILLO, 2000; STEVERDING, 2017).

SURGIMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

Idade Antiga

Há poucos registros da Leishmaniose Tegumentar (LT) nesse período, sendo um deles descrições de lesões cutâneas denominadas de “Ferida Oriental”, em escritos da Biblioteca de Nínive, do século 7 a.C., sugerindo lesões cutâneas de leishmaniose (STEVERDING, 2017).

Outro conhecimento acerca da LT na Idade Antiga remete às sociedades arábes, por notarem que indivíduos curados da Ferida Oriental estariam protegidos de uma nova infecção. Isso fez com que a população do Oriente Médio e da Ásia Central inoculassem exsudato de lesões ativas em nádegas de crianças, ou as expunham a picadas do mosquito, a fim de prevenir o desenvolvimento da forma facial da Leishmaniose (MOMEN; CUPOLILLO, 2000).

Idade Média

A primeira descrição detalhada da LT foi elaborada pelo filósofo persa Avicenna, que descreveu a condição chamada “Ferida Balkh” (em alusão à província de Balkh, do Afeganistão), uma apresentação de LT seca causada pelo *L. tropica*. Além disso, na sociedade pré-colombiana, há registros da forma mucocutânea em cerâmicas, datados do século 5 d.C (STEVERDING, 2017).

Idade Moderna

Colonizadores espanhóis nas Américas, no início do século XVI, reportaram lesões faciais desfigurantes. Um deles foi Pedro Pizarro, que, em 1571, escreveu sobre lesões que destruíam nariz e lábios em pessoas residentes na região dos Andes (MOMEN; CUPOLILLO, 2000).

Século XX

No Brasil, a primeira descrição foi elaborada pelo médico brasileiro Adolpho Carlos Lindemberg e pelo italiano Antônio Carini, os quais, em 1909, analisaram a pele de um paciente com a chamada "Úlcera de Bauru", em São Paulo. O médico Gaspar de Oliveira Vianna concluiu, mais tarde, que o parasito era diferente da forma *L. tropica* que acometia a Europa e a Ásia, denominando-a, então, de *L. braziliensis*. Outras espécies de *Leishmania* causadoras de Leishmaniose Cutânea e de Leishmaniose Mucocutânea foram caracterizadas anos depois (STEVERDING, 2017).

Em 1922, o médico brasileiro Henrique de Beaurepaire Aragão mostrou que o flebotomíneo era o inseto responsável pela transmissão da leishmaniose na América do Sul (STEVERDING, 2017).

EPIDEMIOLOGIA

A Leishmaniose Cutânea é a apresentação mais comum da LT. Estudos epidemiológicos da Organização Mundial da Saúde, em 2018, apontaram 92 países como endêmicos para a forma Cutânea (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Estima-se cerca de 1 milhão de novos casos por ano dessa doença, dos quais 85% ocorrem em apenas 10 países: Afeganistão, Argélia, Bolívia, Brasil, Colômbia, Irã, Iraque, Paquistão, Síria e Tunísia. Quanto à forma mucocutânea, 90% dos casos ocorrem na Bolívia, Brasil, Etiópia e Peru (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

No triênio 2016-2018, foram registrados, no Brasil, 16.432 novos casos de LT, dos quais 15.632 (95,1%) foram classificados como formas cutâneas e 800 (4,9%) como formas mucosas, com predomínio (74,2%) de acometimento do sexo masculino (OPAS/OMS, 2020).

Há uma conhecida relação entre pobreza e o risco de desenvolver leishmaniose, mediada por diversos fatores, tais como: más condições de habitação, saneamento deficitário e coleta irregular de lixo. Além disso, a LT tem uma forte relação com a ocupação predatória de áreas de mata no país (ANVERSA *et al.*, 2018; VASCONCELOS *et al.*, 2018; BURZA, *et al.*, 2018).

Um estudo epidemiológico ancorado em base de dados da SciELO, Lilacs e Google Acadêmico mostrou que, entre os anos de 2009 e 2018, as regiões norte e centro-oeste concentram o maior número de casos, seguidas pelas regiões sudeste e nordeste, respectivamente. No Sul, o maior número de casos foi registrado no estado do Paraná (VASCONCELOS *et al.*, 2018).

A taxonomia das leishmanias é complexa e está em constante evolução. Atualmente, o gênero *Leishmania* pode ser dividido em três subgêneros: *L.* (*Sauroleishmania*), que

abrange agentes que parasitam apenas répteis; *L.* (*Leishmania*) e *L.* (*Viannia*), parasitos de **mamíferos** – classe de vertebrados considerada doravante. O subgênero *Viannia* é praticamente restrito às Américas (endêmico nas Américas do Sul e Central), enquanto o subgênero *Leishmania* pode ser encontrado no Velho e no Novo Mundo (OPAS, 2021).

Dentre as várias espécies de *Leishmania* causadoras de LT em humanos, predominam no Brasil: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* (restrita à região Amazônica) e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2019).

Esses agentes podem ser transmitidos a mamíferos (hospedeiros definitivos) por mosquitos hematófagos (fêmeas) do gênero *Lutzomyia* (hospedeiros intermediários), subfamília *Phlebotominae*. São insetos dípteros, pequenos e de coloração amarelada, com voos curtos e hábitos vespertinos, crepusculares ou mesmo noturnos, popularmente conhecidos como flebotomíneos, mosquito-palha, birigui, asa dura ou tatuquira, a depender da região geográfica brasileira (SALOMÃO, 2017; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Os principais reservatórios (hospedeiros definitivos) de leishmanias que causam LT no Brasil são: I) marsupiais, roedores e tamanduás – silvestres; e II) cães e equinos – domésticos (SALOMÃO, 2017; OPAS, 2021).

CICLO BIOLÓGICO E MECANISMO DE TRANSMISSÃO

Existem duas formas morfológicas principais que se alternam durante o ciclo de vida desses protozoários: amastigota (forma aflagelada) e promastigota metacíclica (forma flagelada e infectante), encontradas, respectivamente, em mamíferos (hospedeiros definitivos) e em fêmeas do gênero *Lutzomyia* (hospedeiros intermediários) – insetos vetores hematófagos, também chamados de flebotomíneos (SALOMÃO, 2017; OPAS, 2021).

O ciclo biológico desses protozoários é similar em todas as espécies do gênero *Leishmania* e, para se completar, precisa envolver um mamífero – hospedeiro definitivo (NEVES, 2016; BURZA, *et al.*, 2018), da seguinte forma:

> As fêmeas de *Lutzomyia*, ao realizarem hematofagismo em mamíferos com a doença, podem ingerir macrófagos infectados por amastigotas.
>
> No trato digestório dos insetos infectados, os amastigotas se transformam em promastigotas procíclicos, que, no intestino médio, desenvolvem-se e passam por outros estágios morfológicos; multiplicam-se e, ao sofrerem metaciclogênese, são diferenciados em promastigotas metacíclicos.
>
> Em um novo repasto sanguíneo realizado pelos flebotomíneos infectados, os promastigotas metacíclicos, quando presentes na válvula estomodeal (porção anterior do tubo digestivo do inseto), são inoculados, por regurgitação, na pele de outro mamífero, através da solução de continuidade causada pela

picada do inseto, completando o ciclo (NEVES, 2016; BURZA *et al.*, 2018; OPAS, 2021).

Por possuírem peças bucais curtas e rígidas, as fêmeas de *Lutzomyia* não conseguem se alimentar de sangue diretamente nos vasos sanguíneos. Para efetivar o hematofagismo, esses flebotomíneos usam suas peças bucais (adaptadas) para dilacerar a pele e capilares no local da picada, levando à formação de uma pequena poça de sangue subepidérmica, da qual o composto hemático é sugado. Esse mecanismo é chamado de telmatofagia ("alimentação em poço") e contribui para a transmissão de todas as leishmanioses, uma vez que os promastigotas metacíclicos, quando presentes na válvula estomodeal do inseto, podem ser expelidos se depositados, por regurgitação, em meio à saliva e/ou ao material sanguíneo que reflui no decorrer da atividade hematofágica flebotomíneos (RIBEIRO, 1987; BATES, 2007; FREITAS, 2010).

Com o repasto e a inoculação de parasitos, origina-se um microambiente complexo no sítio de infecção, contendo restos celulares, antígenos salivares, elementos sanguíneos, leishmanias e diferentes tipos celulares (BATES, 2007).

Vale citar que a biomecânica da telmatofagia, quando comparada a outras técnicas de hematofagia, provoca maior agressão e estresse tecidual, induzindo maior liberação de agentes hemostáticos e de mediadores químicos, implicados na hemostasia e nas reações imunoinflamatórias (RIBEIRO, 1995).

IMUNOFISIOPATOLOGIA

A inoculação das leishmanias desencadeia uma complexa interação entre os parasitos e o hospedeiro, envolvendo uma variedade de células, mediadores e sinalização bioquímica. O curso da infecção, no entanto, está sujeito, por exemplo, a questões intrínsecas de ambas as partes. Do lado do protozoário, podem-se incluir fatores como patogenicidade, virulência e mecanismos de resistência à reação imunológica do hospedeiro. Neste, o perfil predominante de resposta imune (Th1 ou Th2) está diretamente associado à expressão clínica e à evolução da doença (VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Diante dessas inúmeras variáveis, serão abordados, doravante, alguns dos principais fatores e processos referentes a essa complexa inter-relação.

A invasão parasitária estimula, no hospedeiro, a liberação imediata de moléculas bioquímicas e a ativação de células efetoras residentes e de proteínas do Sistema Complemento (SC), envolvidas na fase inicial da resposta do Sistema Imune Inato (SII) contra as leishmanias. Nesta etapa, muitos parasitos são destruídos, graças à atividade proteolítica do SC, à intervenção das células efetoras locais e à ação de alguns leucócitos presentes no sangue extravasado dos capilares dilacerados pelo flebotomíneo (CONCEIÇÃO-SILVA; MORGADO; COUTINHO, 2014; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Os danos teciduais, o inóculo parasitário, o SC ativado e as células residentes mobilizadas induzem a síntese e liberação de novos mediadores pró-inflamatórios (como quimiocinas e interleucinas) e outras moléculas químicas de sinalização. Por conseguinte, há amplificação e modulação dos sinais e reações imunoinflamatórias; ativação, diferenciação e quimiotaxia leucocitária; expressão de moléculas de adesão; e recrutamento de células do Sistema Mononuclear Fagocitário para o sítio de infecção. O SII promove, então, o recrutamento de agentes inflamatórios e efetores e para o sítio de lesão, como neutrófilos, células dendríticas e macrófagos, essenciais à repressão da proliferação e disseminação parasitária (CONCEIÇÃO-SILVA; MORGADO; COUTINHO, 2014; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Os neutrófilos são rapidamente recrutados para o sítio da lesão, sendo o tipo leucocitário predominante entre os fagócitos que inicialmente encontram os promastigotas no local de inoculação, mas também uma das primeiras células a serem infectadas pelos parasitos. O papel desses leucócitos no contexto das leishmanioses é controverso, pois podem apresentar espectros diversificados de resposta ao protozoário, envolvendo diferentes subpopulações celulares e vias metabólicas (CONCEIÇÃO-SILVA; MORGADO; COUTINHO, 2014).

Por um lado, os neutrófilos podem atuar de forma eficiente contra as formas promastigotas, por meio de fagocitose e liberação de moléculas quimiotáticas e antimicrobianas, além de estimular macrófagos a produzir TNF-α e radicais de superóxido (NOVAIS *et al.*, 2009), compostos importantes no controle da infecção. Em contrapartida, eles podem coadjuvar o avanço do processo infeccioso, inclusive a exacerbação da doença, ao favorecer o aumento da carga parasitária e o desenvolvimento da resposta Th2 (TACCHINI-COTTIER *et al.*, 2000; RIBEIRO-GOMES *et al.*, 2004).

Estudos sugerem que esse contraste se deve, pelo menos em parte, a variações e diferenças concernentes às leishmanias e a fatores intrínsecos ao hospedeiro, incluindo variabilidade em genes de resposta imune e capacidade de desenvolver reação imunológica adequada contra o protozoário (NOVAIS *et al.*, 2009; MESQUITA *et al.*, 2010; CONCEIÇÃO-SILVA *et al.*, 2014).

Os neutrófilos favorecem a evolução do processo infeccioso nas situações em que os promastigotas conseguem resistir à fagocitose e às ações das enzimas proteolíticas do vacúolo digestivo. Embora as formas metacíclicas não consigam se reproduzir nem se transformar em formas amastigotas no interior dos neutrófilos, a sobrevivência dos promastigotas fagocitados promove retardamento da morte celular programada (apoptose) desses leucócitos. Com o retardo da apoptose, os neutrófilos infectados continuam produzindo e secretando fatores quimiotáticos. O aumento de quimiocinas pró-inflamatórias, por sua vez, leva ao recrutamento de numerosos macrófagos para o local da infecção (FREITAS, 2010; CONCEIÇÃO-SILVA *et al.*, 2014; GRANATO, 2017).

Os macrófagos são as principais células hospedeiras de *Leishmania* spp., pois neles as formas metacíclicas conseguem se diferenciar em formas amastigotas, as quais são capazes de sobreviver às ações microbicidas e de se proliferar desenfreadamente, ao ponto de romper a membrana dos fagócitos e alcançar o ambiente extracelular (FREITAS, 2010; SILVA, 2015).

Retomando pauta dos neutrófilos infectados, quando eles sofrem a expectável apoptose, podem liberar promastigotas viáveis e aptos à fagocitose pelos macrófagos. Além do mais, os corpos apoptóticos também podem ser fagocitados, cujo processo inclui receptores e vias de transdução sem resposta microbicida, propiciando, mais uma vez, a sobrevivência dos protozoários (FREITAS, 2010; CONCEIÇÃO-SILVA *et al*., 2014; GRANATO, 2017).

É importante registrar que a saliva de *Lutzomyia* tem papel significativo no mecanismo imunopatogênico da infecção. Esse fluido possui substratos antigênicos e biologicamente ativos, com propriedades pró-inflamatórias, anti-hemostáticas, imunogênicas e quimiotáticas, capazes de interferir no curso da infecção, desde a transmissão dos parasitos até a exacerbação do processo infeccioso (RIBEIRO, 1995; CAVALCANTE *et al*., 2003; SILVA, 2015).

A título de exemplo, a saliva de *L. longipalpis* (principal vetor da leishmaniose visceral) pode, inclusive, direcionar a resposta imune do hospedeiro ao padrão Th2 (resposta mediada por anticorpos), favorecendo o avanço da infecção parasitária (RIBEIRO, 1995; FREITAS, 2010; SILVA, 2015).

A saliva de flebotomíneos pode, portanto, deflagrar, modular ou ampliar as reações imunoinflamatórias do hospedeiro. Por fim, as substâncias que conferem característica quimiotática à saliva têm capacidade de induzir, de imediato, o recrutamento de fagócitos para o sítio de infecção, potencializando, assim, o encontro de promastigotas com macrófagos – principais células hospedeiras de *Leishmania* spp. (CAVALCANTE *et al*., 2003; RIBEIRO, 1995).

Por sua vez, as células dendríticas da pele reconhecem e capturam antígenos leishmanióticos, migram para o linfonodo regional e os apresentam às células T *naive*, estimulando o sistema imune adaptativo. Assim, induz a resposta imune celular (via Th1), ativando a proliferação de células T efetoras antígeno-específicas e a produção de linfocinas (BREWIG *et al.*, 2009).

As leishmanias sobreviventes às primeiras etapas das respostas do SII aderem aos macrófagos recrutados, através de interação entre suas principais moléculas de superfície (que incluem a LPG, uma lipofosfoglicose; e a gp63, uma glicoproteína) e receptores da superfície desses fagócitos. Consequentemente, os promastigotas metacíclicos são internalizados pelos macrófagos (PODINOVSKAIA; DESCOTEAUX, 2015; GRANATO,

2017).

O sucesso dos parasitos se deve, dentre outros fatores, a estratégias evasivas das ações clássicas dos macrófagos – atividade microbicida, secreção de fatores pró-inflamatórios e participação efetiva na resposta imune celular. Dos mecanismos de escape desenvolvidos pelas leishmanias, destaca-se o processo pelo qual o parasito transfere, durante a fagocitose, lipofosfoglicoses (LPG) de sua superfície para a membrana dos macrófagos, levando ao retardo da maturação e da formação do fagolisossomo. Desse modo, antes do fagossomo se fundir ao lisossomo, a forma promastigota pode se diferenciar em amastigota, forma parasitária capaz de permanecer viável no interior do fagolisossomo (DE MORAIS *et al*., 2015; GRANATO, 2017).

Nos vacúolos parasitóforos (fagolisossomos), os promastigotas remanescentes se diferenciam das mastigotas, os quais conseguem se multiplicar rapidamente (reprodução por divisão binária simples) até causar ruptura do macrófago. Fora do fagócito, os parasitos podem infectar outros macrófagos. Por esse e outros mecanismos de resistência parasitária, a consolidação e a progressão da infecção estão vinculadas, notavelmente, à suscetibilidade dos macrófagos às ações dos parasitos (MCGWIRE; SATOSKAR, 2014).

Ademais, quando as leishmanias resistentes à resposta imune são disseminadas por via linfática/hematogênica, podem acometer tecidos distantes do sítio de infecção (incluindo o sistema reticuloendotelial) e causar formas graves da doença, sobretudo na coexistência de alguma condição que implica vulnerabilidade do hospedeiro ao protozoário (VERONESI; FOCACCIA, 2020).

ESPECTRO CLÍNICO

O espectro clínico da Leishmaniose Tegumentar (LT) depende, conforme abordado, da complexa interação parasito-hospedeiro, especialmente o padrão de resposta imune. Existem, basicamente, quatro formas de apresentação clínica da LT (cujos agentes etiológicos mais comuns são citados no quadro 5.1), quais sejam: Leishmaniose Cutânea (LC), também chamada de forma cutânea localizada; Leishmaniose Cutânea Disseminada (cutâneo-mucosa ou mucocutânea, a depender do caso e da literatura); Leishmaniose Mucosa (LM); e Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD). O Quadro 5.1 traz as principais espécies de *Leishmania* no Brasil e suas respectivas formas clínicas (BRASIL, 2017; ANVERSA *et al*., 2018; BRASIL, 2019).

Pra melhor compreensão do espectro clínico da LT, faz-se necessário entender, pelo menos de forma sucinta, a comunicação entre macrófagos e linfócitos T auxiliares (*helper*). Após serem infectados localmente, os macrófagos migram para os gânglios linfáticos satélites e, então, apresentam antígenos leishmaniróticos aos linfócitos T *helper* – Th (SALOMÃO, 2017).

CUTÂNEA LOCALIZADA	CUTÂNEA DISSEMINADA	MUCOSA	CUTÂNEA DIFUSA
L. (V.) braziliensis	*L. (V.) braziliensis*	*L. (V.) braziliensis*	*L. (L.) amazonensis*
L. (V.) guyanensis	*L. (L.) amazonensis*	*L. (L.) amazonensis**	
L. (L.) amazonenses		*L. (L.) guyanensis**	

Quadro 5.1 - Formas de apresentação da LT e principais espécies de *Leishmania* associadas* Espécies menos frequentes. (Fonte: adaptado de ANVERSA *et al.*, 2018).

A partir daí, o curso da infecção está sujeito à ativação e subsequente resposta dos linfócitos Th, que podem se diferenciar, essencialmente, em duas subclasses de células efetoras: Linfócitos T helper 1 (Th1) e Linfócitos T helper 2 (Th2). A via Th1 se destaca por gerar resposta mediada por células (imunidade celular), na presença da interleucina 12 (IL-12) e através da síntese de INF-γ e IL-2 (citocinas pró-inflamatórias). A via Th2, por sua vez, produz marcante resposta mediada por anticorpos (imunidade humoral), envolvendo as citocinas IL-4, IL-5 e, principalmente, IL-10, que modula a resposta imunoinflamatória (CARVALHO, 2005; LEVINSON, 2016; BRASIL, 2017).

A resposta Th1 é efetiva contra patógenos intracelulares (p. ex., as leishmanias), enquanto a resposta Th2 está associada a processos alérgicos e patógenos extracelulares. Em indivíduos com predomínio de resposta Th2 há agravamento da doença, ao passo que a resposta Th1 é, habitualmente, eficiente no controle e resolução da infecção leishmaniótica (BRASIL, 2017).

A apresentação clínica da LT está sujeita, portanto, ao perfil de resposta imune que prevalecerá a partir da diferenciação dos linfócitos T *helper*. Assim, definem-se dois extremos de apresentação da LT, com duas formas clínicas "intermediárias" no meio do espectro: a) Formas intermediárias: *Leishmaniose Cutânea* (LC) e *Leishmaniose Cutânea Disseminada*, no geral, com resposta imunocelular específica adequada, bem modulada; b) Polo anérgico-multiparasitário: *Leishmaniose Cutânea Difusa* (LCD), com baixo grau de resposta imunocelular (Th1); c) Polo hiperérgico-pauciparasitário: *Leishmaniose Mucosa* (LM), com resposta Th1 exacerbada (BRASIL, 2017).

Leishmaniose Cutânea

Entre os dois extremos, destaca-se a Leishmaniose Cutânea (LC), forma clínica mais comum, com resposta imunocelular adequada e poucos parasitos nas lesões. Caracteriza-se, tipicamente, por lesão única (ou poucas, sobretudo nos casos de múltiplas picadas por flebotomíneos), exclusivamente cutânea e no local do inóculo, que tende à cicatrização espontânea (BRASIL, 2017).

As lesões da LC predominam em áreas expostas do corpo, como face, braços, pernas e tronco; e podem apresentar aspectos variados. Entretanto, a lesão inicial geralmente

é nodular, evoluindo para úlcera típica (leishmaniótica), de aspecto arredondado, fundo hiperemiado e bordas elevadas (Figuras 5.1, 5.2A e 5.2B). O fundo, comumente limpo, pode eventualmente apresentar secreção purulenta, particularmente na presença de infecção bacteriana secundária, situação em que a lesão pode se tornar mais inflamada e dolorosa. Em alguns indivíduos a lesão pode desaparecer rapidamente e em outros, o processo de cicatrização é mais lento. A resposta à terapia medicamentosa é satisfatória (TAVARES; MARINHO, 2015; OPAS, 2021).

Embora a Leishmaniose Cutânea seja uma forma benigna da LT, com resolução relativamente rápida na maioria dos casos (mesmo sem tratamento), se a imunidade celular, por algum motivo, deixar de conter a infecção, a LC pode evoluir para um dos extremos de gravidade do espectro clínico. Menos frequentemente, a LC se apresenta ou evolui com várias lesões, quando então passa a ser chamada de Leishmaniose Cutânea Disseminada (TAVARES; MARINHO, 2015; BRASIL, 2017; OPAS, 2021).

Leishmaniose Cutânea Disseminada

Dentre os casos de resposta imune celular ineficaz, uma minoria das infecções (em torno de 2%) evolui com surgimento de várias (10 ou mais) lesões secundárias na pele e, em até 70% dos casos, também nas mucosas. São originadas a partir de lesão cutânea primária (local do inóculo parasitário), provavelmente após disseminação dos parasitos por via hematogênica e/ou linfática, caracterizando Leishmaniose Cutânea Disseminada, ou cutâneo-mucosa (TAVARES; MARINHO, 2015; OPAS, 2021).

As lesões podem apresentar aspectos variados; além disso, infecções bacterianas secundárias podem torná-las mais inflamadas e dolorosas. Além de polimórficas, as lesões são, mais caracteristicamente, formadas por pápulas acneiformes, placas ulceradas ou infiltradas e úlceras com fundo granuloso e bordas elevadas (Figuras 5.1 e 5.2C). Podem acometer vários segmentos corporais, incluindo a face, o tronco e a mucosa nasal, em diferentes estágios de evolução, fortalecendo a hipótese de disseminação do parasito por via sanguínea e/ou linfática (LYRA et al., 2020; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Esta apresentação da doença normalmente sobrevém nos três primeiros meses após o advento da sintomatologia inicial. Fraqueza, fadiga, mialgia, febre e perda de peso podem ocorrer em até 75% dos casos. Quadro clínico similar pode ocorrer em pessoas imunocomprometidas, por exemplo, nos estágios avançados da doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (BRASIL, 2017; SALOMÃO, 2017; LYRA *et al.*, 2020).

Leishmaniose Cutânea Difusa

Excepcionalmente, a Leishmaniose Cutânea pode evoluir com anergia imunocelular (ausência de resposta específica para antígenos do parasito), sem causas conhecidas de imunodeficiência, transformando-se em **Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD)**, o polo anérgico-multiparasitário do espectro – resposta tipo Th1 ineficiente (NEVES, 2016;

BRASIL, 2017).

Trata-se de uma forma rara, com predomínio da resposta Th2 e importante produção de IL-10 e de anticorpos anti-*Leishmania*, sem resposta imunocelular adequada. Há acentuada proliferação e disseminação parasitária por via linfática/hematogênica, com formação de lesões nodulares (com grande concentração de parasitos) em diversas partes do corpo (Figuras 5.1 e 5.2F). Respondem mal à terapia farmacológica (BRASIL, 2017; OPAS, 2021).

Leishmaniose Mucosa

Alguns casos de remissão espontânea da forma cutânea (localizada) da doença reativam-se tardiamente na forma mucosa (cujo agente etiológico principal é a *L. (V.) braziliensis*), que representa o polo hiperérgico-pauciparasitário (o outro extremo de apresentação clínica da LT). Caracteriza-se por apresentar resposta imune celular exacerbada, com intensa atividade inflamatória e, portanto, escassos parasitos nas lesões (BRASIL, 2017).

O mesmo processo inflamatório vigoroso que destrói os protozoários é responsável pelos danos teciduais, envolvendo o septo nasal, a úvula, o palato duro e o palato mole (Figuras 5.1, 5.2D e 5.2E). O comprometimento do septo nasal é o mais frequente, seguido do comprometimento oral, com lesões em palato, faringe, laringe e/ou lábios, podendo acometer até mesmo a traquéia (TAVARES; MARINHO, 2015; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Na Leishmaniose Mucosa, o teste cutâneo Intradermorreação de Montenegro (IDRM), que avalia a resposta tardia de hipersensibilidade celular a antígenos de leishmania, mostra-se notavelmente positivo, com pronunciado halo de enduração cutânea no ponto de inóculo dos antígenos do teste (TAVARES; MARINHO, 2015; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

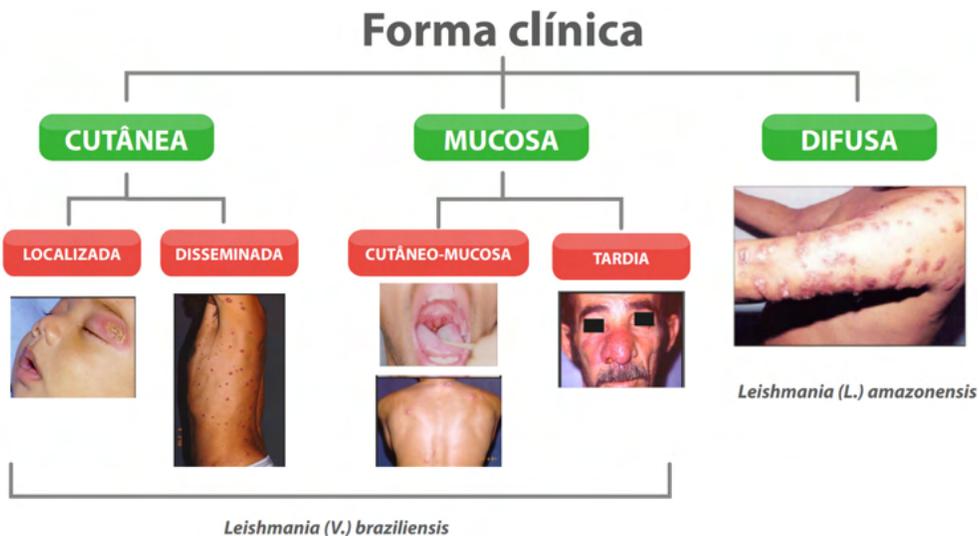



Figura 5.1:Formas de apresentação clínica da Leishmaniose Tegumentar. Fonte: MATTOS, 2017.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar baseia-se na correlação entre clínica (já abordada), epidemiologia e exames laboratoriais. O diagnóstico laboratorial inclui recursos imunológicos e pesquisa parasitológica, de fundamental importância para o sucesso e a segurança terapêutica, uma vez que os fármacos utilizados não são isentos de complicações (BRASIL, 2017).

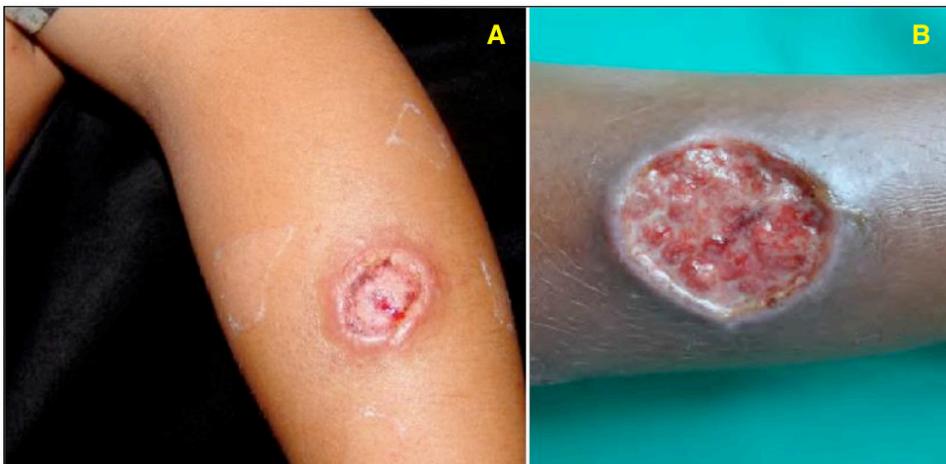



Figura 5.2 – Exemplos de lesões das formas de apresentação* da Leishmaniose Tegumentar. * **A** e **B:** cutâneas localizadas. **C:** cutânea disseminada. **D** e **E:** mucosas. **F:** cutânea difusa.

Fonte: **A** e **F** (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017); **B**, **C** e **D** (OPAS, 2021); **E** (MATTOS, 2017).

Para a escolha do melhor exame complementar, é importante compreender os tipos de apresentação da doença e sua relação com a resposta imune e parasitemia, sobretudo no que diz respeito ao quadro clínico, que pode sugerir o perfil de espectro da doença (p. ex., se é anérgico, com alta carga parasitária; ou hiperérgico, com baixa carga parasitária) (BRASIL, 2017).

Os exames parasitológicos são considerados padrão-ouro (diagnóstico de certeza), pois podem demonstrar o parasito, com maior sensibilidade nas formas multiparasitárias. Dentre eles, o principal é o exame direto: pesquisa direta das formas amastigotas em amostra obtida por raspagem, aspiração ou biópsia da borda da lesão, podendo apresentar até 100% de positividade nos dois primeiros meses da doença. Por outro lado, a

identificação do parasito pode ser feita de forma indireta por cultura, caso em que se obtém a forma promastigota; porém, trata-se de um método que apresenta menor sensibilidade, e o resultado é mais demorado (NEVES, 2016).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é uma técnica de biologia molecular que pode ser empregada na obtenção de espécies de *Leishmania*, mas é um recurso ainda pouco acessível (OPAS, 2021).

Em relação aos testes sorológicos, que incluem a aglutinação direta e a imunocromatografia, os mais utilizados são a RIFI (imunofluorescência indireta) e o ensaio imunoenzimático (ELISA), cujas sensibilidades podem ser superiores a 70%, mas podem apresentar reação cruzada em indivíduos com calazar ou doença de Chagas crônica. São métodos particularmente interessantes para a pesquisa de anticorpos em pacientes com baixa resposta imune celular (TAVARES; MARINHO, 2015; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

A Intradermorreação de Montenegro (IDRM) também consiste em um recurso relevante no diagnóstico de LT. É realizada por meio de inoculação intradérmica (na face flexora do antebraço) de antígenos padronizados de formas promastigotas. Fundamenta-se na demonstração de hipersensibilidade tardia (reação imune celular na vigência da doença ou perante a cura da infecção) desenvolvida pelo paciente. O exame é tido como positivo se, depois de 48 a 72 horas, surgir no local do inóculo um halo de enduração ≥ 5 mm. A sensibilidade e a especificidade da IDRM variam entre 80 a 100%. Em pessoas com LT e imunocomprometidas, o teste pode ser negativo. Por outro lado, a sensibilidade pode chegar a 100% em indivíduos imunocompetentes (TAVARES; MARINHO, 2015; SALOMÃO, 2017).

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil recomenda a confirmação diagnóstica da LT por método parasitológico, sempre que possível, antes do início do tratamento, sobretudo nos casos de evolução clínica atípica ou com resposta inadequada a tratamento prévio. Ademais, o MS adverte que a infecção e a doença não conferem imunidade ao paciente (BRASIL, 2019).

TRATAMENTO

Antimonial Pentavalente

Existem duas formulações: o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio (este, até então, não comercializado no Brasil). A OMS recomenda que a dose seja calculada em miligramas de antimônio pentavalente (Sb^{+5}) por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/dia). O antimoniato de meglumina é disponibilizado em frascos de 5 ml, contendo 1,5 g do antimoniato bruto, correspondendo a 405 mg da droga ativa; logo, cada ml contém 81mg de Sb^{+5} (BRASIL, 2017; 2019).

A aplicação, em geral, é feita por via sistêmica, de forma intramuscular (IM) ou endovenosa (EV). Esta, na maioria dos casos, é a via preferencial, pois permite a aplicação de maiores volumes sem o inconveniente da dor local, viabilizando melhor adesão ao tratamento. Pela via EV, a aplicação deve ser lenta, por no mínimo 5 minutos. Além das vias sistêmicas, o antimonial pode ser aplicado localmente (intralesional), por via subcutânea (BRASIL, 2017).

A dose de antimonial meglumina administrada por via EV varia de 10 a 20 mg de Sb^{+5}/kg/dia, com limite máximo de 3 ampolas/dia por 30 dias, diluídas em 100 ml de solução glicosada a 5%. Quanto à via local, quando indicada, a literatura recomenda de 1 a 3 aplicações intralesionais, por via subcutânea, de aproximadamente 5 ml por sessão (sem diluição), com intervalo de 15 em 15 dias (BRASIL, 2017).

Salvo contraindicações, o antimonial pentavalente pode ser utilizado para o tratamento de todas as formas clínicas da LT. Ele é contraindicado para gestantes, pois atravessa a barreira transplacentária, podendo causar teratogênese ou embriotoxicidade. Em doses mais altas (sobretudo na dose de 20 mg de Sb^{+5}/kg/dia, a máxima), esse fármaco pode atingir seu limiar de toxicidade e, assim, desencadear alterações hepáticas, pancreáticas, renais e/ou cardíacas, como alargamento do intervalo QT corrigido e bradicardia sinusal nova (BRASIL, 2017; COMANDOLLI-WYREPKOWSKI *et al*., 2020).

Em vista disso, o antimonial pentavalente não é recomendado como primeira escolha para pacientes portadores de doenças renais, hepáticas e/ou cardiovasculares, bem como para pacientes com mais de 50 anos de idade. Além do mais, por apresentar características cardiotóxicas, deve-se evitar o uso simultâneo de outros medicamentos que também pode prolongar o intervalo QT, por exemplo, os antibióticos macrolídeos (cujos principais representantes são a azitromicina, a claritromicina e a eritromicina) e os antifúngicos como fluconazol. Recomenda-se, sempre, a realização de um eletrocardiograma antes de iniciar o tratamento (BRASIL, 2017; 2019).

Anfotericina B

É um antibiótico poliênico com boa atividade *in vitro* contra *Leishmania* intra e extracelular. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) disponibiliza duas formulações: desoxicolato de anfotericina B e anfotericina lipossomal. Deve ser infundida, preferencialmente, por meio de acesso exclusivo, em 4 horas, diluída em solução glicosada a 5%. Não é raro ocorrer efeitos adversos como febre, calafrios, taquicardia, nefrotoxicidade, flebite, hipocalemia, náuseas e vômitos. Recomenda-se, muitas vezes, o uso de pré-medicações: antitérmicos, antieméticos, potássio e hidrocortisona (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2017).

O desoxicolato de anfotericina B é comercializado em frasco-ampola de 50mg, em suspensão coloidal, podendo ser administrado na dose de 0,7 a 1,0 mg/kg/dia (dose total

de 25 a 40 mg/kg), com altos índices de cura. A dose diária não deve ultrapassar 50 mg/dia – dose diária máxima (BRASIL, 2017).

A anfotericina lipossomal apresenta menos efeitos adversos do que a formulação convencional da anfotericina B, sobretudo no que diz respeito à nefrotoxicidade; porém, não é isenta de reações, as quais podem se assemelhar às do desoxicolato de anfotericina B. É administrada na dose de 2 a 5 mg/kg/dia, com objetivo de se atingir uma dose cumulativa de 25 a 40 mg/kg de dose total. Deve ser diluída em solução glicosada a 5% e infundida preferencialmente em bomba de infusão, em 4 horas (BRASIL, 2017; 2019).

Outras drogas disponíveis para o tratamento são a pentamidina e a pentoxifilina, as quais são pouco utilizadas na prática clínica no Brasil.

Esses esquemas terapêuticos têm como referência basal o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar – Ministério da Saúde do Brasil, 2017.

O mecanismo de ação da Anfotericina B, assim como o do antimoniato de meglumina, é discorrido no Capítulo 6 – Leishmaniose Visceral.

LEISHMANIOSE VISCERAL

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV), também denominada calazar (ou "kala-zar", termo indiano que significa "doença negra"), é uma doença infectoparasitária não contagiosa, crônica e sistêmica, caracterizada por um amplo espectro fisiopatogênico de sinais e sintomas clínicos (BASTOS *et al.*, 2015; NEVES, 2016; OPAS, 2021).

A Leishmaniose Visceral é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, cuja espécie *Leishmania infantum* representa o agente absoluto causador da LV nas Américas. Esses agentes são transmitidos (inoculados durante um repasto sanguíneo) por insetos conhecidos popularmente como birigui, mosquito-palha ou flebotomíneo; pertencem ao gênero *Lutzomyia*, sendo a espécie *Lutzomyia longipalpis* o principal inseto vetor da LV no Brasil, amplamente distribuído por todo o território nacional, o que favorece ainda mais a disseminação da doença. Na Leishmaniose Visceral, os reservatórios mais importantes incluem o cão doméstico, as raposas silvestres e, menos frequentemente, alguns marsupiais (SALOMÃO, 2017; OPAS, 2021).

Há relatos de LV por disseminação da Leishmaniose Tegumentar (LT), sobretudo em pacientes imunodeprimidos (p. ex., na coinfecção Leishmania-HIV), com envolvimento de órgãos raramente acometidos em indivíduos imunocompetentes. Esse processo é conhecido como visceralização da LT. A Leishmaniose Tegumentar (LT) pode modificar a evolução da doença causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e a imunodepressão provocada pelo HIV facilita a progressão da LT (BRASIL, 2011).

EPIDEMIOLOGIA

Os aspectos epidemiológicos da doença são extensos, com relatos em vários países, sobretudo nos emergentes, abrangendo regiões tropicais e temperadas, em franca ascensão mundial (KASPER *et al.*, 2017). O desmatamento e o avanço da urbanização resultaram em mudanças nos padrões da doença, com a transmissão ocorrendo em ciclos peridomiciliares. Além da transmissão vetorial clássica, há relatos de transmissão por transplante de órgãos, transfusão sanguínea, via transplacentária, acidentes de trabalho com instrumentos perfurocortantes e agulhas compartilhadas por usuários de drogas endovenosas (GOLDMAN; SCHAFER, 2018; OPAS, 2021).

Os principais países focos de LV são: Índia (país mais afetado) e Bangladesh, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil, os quais representam 90% dos casos de LV em todo o mundo. A transmissão zoonótica é registrada em todos os países do Oriente Médio, no Paquistão e em países desde a Ásia Ocidental até a China. Também existem focos endêmicos em estados independentes da antiga União Soviética, principalmente Geórgia e Azerbaijão. Há registros no Chifre da África, Etiópia, Quênia, Uganda, Somália, Sudão e Sudão do Sul,

sendo rara na África Ocidental e subsaariana (KASPER *et al*., 2017).

A forma zoonótica da LV se deve à infecção por *L. infantum* e possui um amplo reservatório canino, com registros na Europa Mediterrânea, China, Oriente Médio e no continente americano. Na Europa Mediterrânea, 70% dos casos de LV em adultos estão associados à infecção por HIV, combinação potencialmente fatal se não tratada, pois essa coinfecção atinge, sobremaneira, componentes fundamentais à resposta imune adaptativa celular. Condições que levam à imunossupressão, como a terapia pós-transplante, também determinam maior suscetibilidade e vulnerabilidade à LV. Já a forma antroponótica, causada pela *L. donovani*, é mais prevalente no leste africano, Bangladesh, Índia e Nepal (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

Leishmaniose Visceral nas Américas

Em 2019, o 57º Conselho Diretor da Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde, OPAS/OMS, aprovou um projeto de eliminação de doenças: política para abordagem e enfoque integrado e sustentável das doenças transmissíveis nas Américas, com objetivos e metas para 2030, alinhados com o roteiro para as doenças tropicais negligenciadas. Relativamente às leishmanioses, foi elaborado um plano de ação específico para fortalecer a vigilância e o controle dos casos. O objetivo estabelecido se refere à eliminação da parasitose como problema de saúde pública, com duas metas específicas para a LV e duas para a LT, mediante melhorias na oportunidade e no acesso ao diagnóstico (OPAS/OMS, 2020).

A LV é endêmica em 13 países das Américas, onde 65.934 casos novos foram registrados de 2001 a 2019, com uma média de 3.470 casos por ano, sendo o Brasil responsável por 97% dos casos em 2019, em que os municípios de Fortaleza/CE, São Luís/MA e Campo Grande/MS foram os mais acometidos. Considerando o período de 2003 a 2019, em 2019 foi registrado o menor número de casos de LV no continente americano, marcadamente por uma redução de 27% dos casos no Brasil, com reduções também significativas na Colômbia, Guatemala, Honduras e Venezuela (OPAS/OMS, 2020).

Do total de casos notificados em 2019, crianças menores de 5 anos e adultos maiores de 50 anos continuam sendo os grupos mais vulneráveis para a ocorrência de LV, porém, a proporção de casos entre 20 e 50 anos vem aumentando ao longo dos anos. Desses casos, o sexo masculino foi mais acometido (65,4%), e 10,9% eram casos de coinfecção LV-HIV (aumento de 55% em relação a 2018). No geral, 68,2% evoluíram para cura, 7,7% morreram pela doença (LV) e 2,3% faleceram por outras causas; o que representa, comparado a 2018, uma leve queda na letalidade (OPAS/OMS, 2020).

IMUNOPATOGÊNESE

O ciclo de vida das leishmânias é similar em todas as espécies do gênero *Leishmania*, e foi abordado no capítulo anterior (Leishmaniose Tegumentar), assim como o mecanismo de transmissão e de inoculação. Vale retomar, entretanto, as duas principais formas que se alternam durante o ciclo biológico das leishmânias: amastigota (forma aflagelada) e promastigota metacíclico (forma flagelada e infectante), encontradas, respectivamente, em mamíferos, os hospedeiros definitivos, e em fêmeas do gênero *Lutzomyia*, os hospedeiros intermediários (SALOMÃO, 2017; OPAS, 2021).

A Leishmaniose Visceral (LV) se desenvolve, ordinariamente, mediante inoculação de promastigotas metacíclicos da espécie *L. infantum* na derme de um mamífero, durante o hematofagismo das fêmeas de *Lutzomyia longipalpis*. No sítio de inoculação, esses parasitos são rapidamente reconhecidos por sentinelas do sistema imune inato, representadas, sobretudo, por células dendríticas (CD) e macrófagos residentes teciduais (SALOMÃO, 2017).

As CD, ativadas, secretam citocinas que recrutam outras células inatas para o sítio de infecção. Os macrófagos, por sua vez, fagocitam os parasitos e, ativados pelos patógenos, secretam moléculas de sinalização bioquímica e mediadores de resposta inflamatória, intensificando o recrutamento de mais monócitos e outros leucócitos do sangue para o sítio de infecção, amplificando, assim, a resposta imune local contra os microrganismos invasores (LEVINSON, 2016; SALOMÃO, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

No entanto, a infecção leishmaniótica prospera à medida que as formas promastigotas recém inoculadas conseguem resistir às respostas iniciais do sistema imune inato, especialmente no que concerne à fagocitose pelos macrófagos – esses parasitos podem sobreviver à fagocitose através de vários mecanismos de escape, por exemplo, retardando ou inibindo a fusão do fagossomo ao lisossomo e/ou modificando o pH do fagolisossomo (GRIMALDI; TESH, 1993; REIS *et al.*, 2006; DE MORAIS *et al.*, 2015).

Assim, os promastigotas sobreviventes à fagocitose macrofágica conseguem se diferenciar em amastigotas, forma parasitária capaz de permanecer viável no interior do fagolisossomo e, então, de se proliferar ao ponto de romper a membrana citoplasmática dos macrófagos residentes. Livres dos fagócitos, os parasitos infectam novos macrófagos, dando sequência ao processo infeccioso (ROMÃO *et al.*, 2007; MCGWIRE; SATOSKAR, 2014).

Sequencialmente às ações imediatas do sistema imune inato no sítio de infecção, macrófagos e células dendríticas ativadas deslocam-se em direção aos gânglios linfáticos satélites, processam os antígenos parasitários e, então, os apresentam aos linfócitos T $CD4^+$ auxiliares – *helper* (SALOMÃO, 2017).

A partir daí, o curso da infecção está sujeito ao perfil de resposta desses linfócitos.

Quando ativados, os linfócitos T helper (Th) podem se diferenciar em duas subclasses de células efetoras: Linfócitos T helper 1 (Th1), que gera resposta mediada por células; ou Linfócitos T helper 2 (Th2), caracterizada por resposta mediada por anticorpos (LEVINSON, 2016; SALOMÃO, 2017).

Sob ação da interleucina 12 (IL-12) em quantidade suficiente, prepondera a via Th1 (resposta imunocelular), que se destaca ser protetora contra infecções por *L. infantum*, ao produzir citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama (INF-γ) e interleucina 2 (IL-2). Por outro lado, a via Th2 se sobressai quando as citocinas IL-4, IL-5 e IL-10 suplantam a IL-12. O perfil Th2, por gerar resposta mediada por anticorpos, não é protetora contra infecções por *L. infantum* (NEVES, 2016; GOLDMAN; SCHAFER, 2018).

Para melhor compreensão dos sinais/estímulos associados aos subtipos de células T helper, segue um breve resumo sobre as principais citocinas envolvidas na sinalização, mediação e manutenção de cada uma das duas subclasses de células efetoras – Th1 e Th2 (LEVINSON, 2016).

CITOCINAS DO PERFIL TH1 DE RESPOSTA	
IL-12	É produzida por macrófagos e promove o desenvolvimento de células Th1.
INF-γ	Citocina pró-inflamatória produzida por células Th1. Trata-se de um potente ativador de macrófagos, estimulando-os a produzir espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (**ERONs**), tornando-os capacitados a matar os parasitos fagocitados.
IL-2	Citocina pró-inflamatória que estimula o crescimento de células T citotóxicas.
CITOCINAS DO PERFIL TH2 DE RESPOSTA	
IL-10	Citocina produzida por células Th2, dentre outras. Modula a resposta imunoinflamatória e reprime o desenvolvimento da via Th1, ao inibir a produção de IL-12. Direciona, assim, o sistema para a resposta Th2.
IL-4	Aumenta o subconjunto de células Th2 e estimula o crescimento de células B.
IL-5	Estimula a diferenciação de células B.

Quadro 6.1 - Principais citocinas envolvidas nas vias Th1 e Th2

A resposta Th1 (imunocelular) é mais efetiva contra patógenos intracelulares (como as leishmanias), enquanto a resposta Th2 está mais associada a processos alérgicos e infecções parasitárias extracelulares, podendo envolver mastócitos, basófilos e eosinófilos. Em indivíduos com predomínio absoluto de resposta Th2 há desenvolvimento ou agravamento da doença, ao passo que a resposta Th1 tende a ser eficiente no controle e na resolução da infecção leishmaniótica (LEVINSON, 2016; KASPER *et al.*, 2017).

As pessoas que desenvolvem sinais e sintomas da doença (LV) apresentam notável resposta imune do perfil Th2, com intensa síntese das citocinas IL-4, IL-5, IL-10, paralelamente a uma deficiência de citocinas do subconjunto Th1 de células T helper, como IFN-γ e IL-2. Com a resposta Th2 exacerbada, geralmente há diferenciação de linfócitos B

em plasmócitos, que então produzem e secretam anticorpos específicos contra os parasitos, porém, não os neutralizam, viabilizando o avanço da infecção (SALOMÃO, 2017).

A título de exemplo, na LV clinicamente manifesta e na forma cutânea difusa da LT, há baixa produção de IFN-γ, e a infecção se torna disseminada, com abundantes amastigotas no interior dos macrófagos. Na LV instituída, há hipertrofia e hiperplasia do Sistema Mononuclear Fagocitário, com abundantes amastigotas no interior das células. O baço, a medula óssea, o fígado e os linfonodos são caracteristicamente acometidos; porém, os pulmões, os rins e o tecido linfóide associado ao intestino (GALT) também costumam ser envolvidos (NEVES, 2016; SALOMÃO, 2017; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Quando há predomínio eficiente da resposta imunocelular, as células Th1 secretam citocinas pró-inflamatórias (p. ex., INF-γ e IL-2), capacitando macrófagos e induzindo o crescimento de células T citotóxicas (T-CD8^{+}). Por conseguinte, os macrófagos produzem ERONs e, então, conseguem destruir as leishmanias fagocitadas (CUNNINGHAM, 2002). Paralelamente, os linfócitos T-CD8^{+} ativados induzem a morte das células infectadas pelos parasitos, usando perforinas e granzimas. Assim, a subclasse de células efetoras Th1 consegue conter e/ou resolver as infecções causadas por parasitos de *Leishmania* (REIS, 2007; DOS SANTOS, 2020).

Por outro lado, a suscetibilidade à infecção se deve ao predomínio da resposta Th2, cujos linfócitos secretam um painel distinto de citocinas, em particular, a interleucina IL-10, que modula a resposta imunoinflamatória e inibe a síntese de IL-12 (LEVINSON, 2016).

Com a IL-12 em quantidade insuficiente, não há estímulo efetivo para o desenvolvimento do perfil Th1. Além do mais, com a contenção da via Th1, não há estímulo para a síntese de INF-γ (citocina essencial para capacitar os macrófagos a destruírem os parasitos intracelulares, no caso, as leishmanias fagocitadas). Logo, o sistema imune será direcionado para o predomínio do subconjunto Th2 de células T helper, imunidade mediada por anticorpos que, no geral, é ineficiente contra as infecções por *L. infantum*, favorecendo o estabelecimento do processo infeccioso e o desenvolvimento da Leishmaniose Visceral (REIS, 2007; LEVINSON, 2016; SALOMÃO, 2017).

SINTOMATOLOGIA

A leishmaniose visceral, ou calazar, é uma doença infectoparasitária não contagiosa, crônica e sistêmica. Caracteriza-se por um amplo espectro fisiopatogênico de sinais e sintomas clínicos, que pode variar de infecções assintomáticas ou discretas (oligossintomáticas) a quadros graves ou potencialmente fatais (OPAS, 2021). Trata-se de importante causa de morbimortalidade, sendo a segunda parasitose mais letal do mundo, atrás somente da malária (OPAS, 2021). Apresenta, habitualmente, evolução arrastada e progressiva para declínio do estado geral; se não for tratada, pode levar à morte mais de

90% das pessoas acometidas (BRASIL, 2019).

Conforme discorrido na imunopatogênese, as manifestações clínicas dessa entidade patológica retratam o descompasso entre a reação imune do hospedeiro, a proliferação de amastigotas e o processo inflamatório subjacente. Assim, após o período de incubação, a leishmaniose visceral se manifesta, tipicamente, de forma insidiosa, com evolução subaguda ou crônica, embora haja relatos de apresentação aguda (BRASIL, 2019; OPAS, 2021).

A doença costuma ser mais grave em crianças pequenas, em idosos e em pessoas com deficiência ou supressão do sistema imunitário. Condições ambientais adversas, resposta imunitária inicial ineficiente, desequilíbrios nutricionais e presença de comorbidades (p. ex., HIV, neoplasias, cardiopatias, nefropatias e hepatopatias) também constituem fatores que determinam gravidade das manifestações clínicas (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2019).

O período de incubação da leishmaniose visceral costuma ser de 3 a 8 meses (média em torno de 4 meses), podendo variar de 10 dias a 2 anos, com raros relatos de menos de 10 dias. De todas as pessoas infectadas por *L. infantum*, apenas uma minoria (cerca de 5%) desenvolverá sinais e sintomas da doença (SALOMÃO, 2017). Os demais casos (95%) são de infecção assintomática ou oligossintomática, dentre os quais 80 a 85% apresentam resolução ou remissão clínica espontânea algumas semanas após a exposição, enquanto os outros 15 a 20% evoluem para o calazar clássico (grave) anos após a exposição, geralmente no curso de alguma condição imunodepressora ou imunossupressora (TAVARES; MARINHO, 2015; OPAS, 2021).

Infecções subclínicas ou oligossintomáticas presumivelmente resolvidas podem suscitar a forma clássica da LV, uma vez que os protozoários ou alguns de seus antígenos podem permanecer viáveis no hospedeiro por muito tempo, além do período habitual de incubação (BRASIL, 2019).

As infecções sem sinais e sintomas refletem uma imunidade celular efetiva na contenção do processo infeccioso. Em áreas endêmicas, uma pequena proporção dos indivíduos expostos ao protozoário, geralmente crianças com menos de 10 anos, desenvolve formas oligossintomáticas da doença, cujo quadro clínico é discreto, transitório e inespecífico, caracterizado por febre baixa, sudorese, adinamia, diarréia, palidez cutâneo-mucosa leve, tosse não produtiva e hepatoesplenomegalia discreta, frequentemente com remissão espontânea (QUEIROZ *et al.*, 2004; TAVARES; MARINHO, 2015).

A forma clássica, por sua vez, é evidenciada por evolução arrastada e progressiva para queda do estado geral e óbito, se não for tratada. Seus principais sinais e sintomas são: febre prolongada, anemia, adinamia, astenia, anorexia, perda ponderal, dor e distensão abdominal, diarréia, palidez progressiva, tosse seca ou pouco produtiva e

hepatoesplenomegalia volumosa. O aumento do baço é quase sempre mais evidente que a hepatomegalia, sendo o calazar responsável por uma das maiores esplenomegalias entre os adultos e a maior da infância (SALOMÃO, 2017). As crianças pequenas podem se tornar inapetentes e retraídas, ou apresentar irritabilidade e inquietação. A febre geralmente é insidiosa e irregular (podendo faltar por alguns dias), intermitente ou remitente, embora possa ser elevada, regular (diária) e constante no período inicial (TAVARES; MARINHO, 2015; OPAS, 2021).

Com a evolução clínica da leishmaniose visceral, verifica-se presença marcante de citopenias, tipicamente na forma de pancitopenia progressiva, com leucopenia neutropênica, linfocitose relativa e eosinopenia; inversão da relação albumina/globulinas; elevação leve a moderada dos níveis de aminotransferases; aumento discreto dos níveis de uréia e creatinina; e elevação da bilirrubina total, à custa da fração direta (SALOMÃO, 2017).

A doença, nesse estágio e sem tratamento adequado, inclina-se progressivamente para o “período final”, cujos achados relevantes incluem febre contínua, caquexia, anasarca, icterícia, ascite e fenômenos hemorrágicos (petéquias, epistaxe, gengivorragia, hemorragia digestiva). Nessas condições, o óbito geralmente é determinado por sangramentos ou infecções bacterianas secundárias – frequentes nos casos avançados (BRASIL, 2006; 2014; 2019).

De fato, as infecções bacterianas são complicações bem documentadas no curso evolutivo do calazar; e, se não tratadas oportunamente, podem desencadear quadros sépticos com evolução fatal. Os sangramentos, sobretudo na forma de hemorragia digestiva, também são complicações que sinalizam maior gravidade da LV. São, em geral, secundários à plaquetopenia; porém, sua fisiopatologia provavelmente abrange outros fatores, como insuficiência hepática, coagulação intravascular disseminada e alteração da função plaquetária (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2006; 2014; 2019).

A ocorrência de icterícia indica gravidade e desfecho clínico desfavorável. Trata-se de um achado incomum na Leishmaniose Visceral, podendo decorrer diretamente da infecção leishmaniótica ou resultar de coinfecção bacteriana (hepatite colestática transinfecciosa), bem como de infecção viral concomitante (por vírus hepatotrópico). A insuficiência hepática pode ser um evento final nas formas graves e refratárias da doença (BRASIL, 2006; 2014; 2019; TAVARES; MARINHO, 2015).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

Deve-se suspeitar de calazar sempre que o paciente apresentar febre, adinamia, emagrecimento e aumento de baço, associado ou não a hepatomegalia. A título de exemplo, os quadros marcados pela presença de hepatoesplenomegalia, perda ponderal,

febre prolongada e irregular, fraqueza, pancitopenia e inversão albumina/globulina têm alto valor preditivo para o diagnóstico de leishmaniose visceral em pessoas que vivem ou que estiveram em áreas endêmicas (SCOPEL; DARONCO, 2021).

É importante destacar que a apresentação da forma subclínica ou oligossintomática da LV assemelha-se a outras condições infecciosas de natureza benigna (p. ex., processos virais comuns e enteroparasitoses), de modo que seu diagnóstico muitas vezes só é obtido em áreas endêmicas da doença. Deve-se atentar, portanto, às condições que abrangem história de tosse persistente, adinamia, diarreia intermitente (por mais de três semanas) e hepatoesplenomegalia discreta, com ou sem febre, substancialmente quando as alterações laboratoriais revelam hiperglobulinemia e elevação da velocidade de hemossedimentação – sinais e sintomas tidos como indício diagnóstico da LV oligossintomática (BRASIL, 2019; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Em todos os casos, a LV deve ser diagnosticada o mais precocemente possível, haja vista tratar-se de uma doença com quadro clínico importante, de evolução grave e potencialmente fatal. Vale citar, ainda, que se trata de uma doença de notificação compulsória (BRASIL, 2019).

Técnicas parasitológicas baseadas na demonstração do parasito em material biológico constituem o diagnóstico de certeza e o modo mais comum de se diagnosticar a LV. Amastigotas de leishmania podem ser detectadas no interior de células parasitadas (particularmente en macrófagos), mediante esfregaços de punção aspirativa esplênica, método que oferece elevada sensibilidade (de 90% a 98%), ou a partir de aspirado de medula óssea, cuja sensibilidade é relativamente mais baixa (entre 60% e 85%). Porém, entre esses dois recursos diagnósticos, recomenda-se, a princípio, o exame direto em aspirado de medula óssea, por ser um procedimento de menor custo e mais seguro, uma vez que a punção esplênica apresenta maior risco de hemorragias, sobretudo em pacientes com acentuada trombocitopenia ou deficiência de fatores de coagulação (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2014; 2019).

Testes realizados através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para amplificação do DNA de *Leishmania infantum* em amostras de sangue, medula óssea ou biópsia têm alta sensibilidade, além de poder distinguir espécies de *Leishmania*. O teste de aglutinação direta (DAT), que é de simples execução e geralmente de baixo custo, apresenta sensibilidade e especificidade entre 70% e 100%, muito empregado como primeiro instrumento diagnóstico em áreas endêmicas (COSTA; COSTA, 2014; OPAS, 2021).

O diagnóstico imunológico inclui técnicas sorológicas para a pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania*, tais como a imunofluorescência indireta (RIFI) e o ensaio imunoenzimático (ELISA), ambas com boa sensibilidade e especificidade. Outra classe de exames imunosorológicos compreende os testes rápidos imunocromatográficos, de fácil execução e

interpretação, por meio dos quais é possível detectar imunoglobulinas contra antígenos de *L. infantum*, por exemplo, anticorpos anti-rK39 (anticorpos contra o antígeno recombinante K39), com sensibilidade e especificidade que podem ultrapassar 90% (SALOMÃO, 2017; DE FARIAS, 2020).

O teste de Intradermorreação de Montenegro (IDRM) avalia a resposta tardia de hipersensibilidade celular a antígenos de *Leishmania,* representando um dos principais exames complementares para o diagnóstico de leishmaniose tegumentar. Além disso, apresenta alta positividade em pessoas com infecção assintomática, especialmente em áreas endêmicas. Por outro lado, a IDRM não é recomendada para a confirmação diagnóstica da forma clássica de leishmaniose visceral, em razão da ineficiência da imunidade mediada por células nos indivíduos com a doença, casos em que o exame é invariavelmente negativo (TAVARES; MARINHO, 2015; OPAS, 2021).

É importante destacar que os exames sorológicos não são recomendados na avaliação da resposta terapêutica, pois títulos variáveis dos testes sorológicos, isto é, anticorpos contra *Leishmania* spp., podem persistir positivos por longo período (anos), mesmo após o tratamento (OPAS, 2021). Em vista disso, na ausência de um quadro sintomatológico sugestivo de leishmaniose visceral, o resultado de um teste sorológico positivo, por si só, não autoriza a instituição de terapêutica (BRASIL, 2019).

Quanto aos demais exames laboratoriais, embora inespecíficos, podem apresentar um conjunto de alterações típicas da forma clássica, sendo, portanto, úteis na suspeita diagnóstica, principalmente quando associados a dados clínicos e epidemiológicos (BRASIL, 2014).

Na LV clássica, é comum o hemograma revelar pancitopenia (diminuição das três séries de células sanguíneas), do seguinte modo: anemia normocítica e normocrômica, com hemoglobina quase sempre < 10 g%; leucopenia com neutropenia, eosinopenia e predomínio de células linfomonocitárias; e plaquetopenia (BRASIL, 2014; TAVARES; MARINHO, 2015).

A eletroforese de proteínas demonstra, caracteristicamente, inversão da relação entre as concentrações séricas de albumina e globulinas, com hipoalbuminemia e notável hipergamaglobulinemia – elevação policlonal das globulinas à custa da fração gama (TAVARES; MARINHO, 2015; SALOMÃO, 2017). As alterações bioquímicas incluem elevação leve a moderada dos níveis de aminotransferases (2 a 3 vezes o basal), aumento discreto dos níveis de uréia e de creatinina e hiperbilirrubinemia, com predomínio da fração conjugada (SALOMÃO, 2017). Por fim, vale reforçar que, na forma oligossintomática, as alterações laboratoriais esperadas são aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e hiperglobulinemia (BRASIL, 2014).

Na forma oligossintomática, as alterações laboratoriais esperadas são aumento da

velocidade de hemossedimentação e hiperglobulinemia (BRASIL, 2014).

TRATAMENTO

O tratamento da leishmaniose visceral inclui terapêutica específica e medidas clínicas de suporte (cuidado com as condições gerais do paciente), tais como: antitérmicos, hidratação, apoio nutricional e tratamento de doenças concomitantes (p. ex., AIDS, tuberculose, pneumonia e infecções bacterianas). Além disso, deve-se conferir atenção especial aos quadros de hemorragia e anemia, verificando, sem demora, a necessidade de prescrever hemoderivados e/ou hemocomponentes – por exemplo, o concentrado de hemácias deve ser considerado quando a hemoglobina < 6 g/dL (BRASIL, 2014; 2019).

Os fármacos empregados no tratamento da leishmaniose visceral incluem antimoniais pentavalentes, anfotericina B e outras drogas opcionais, como a pentamidina, a miltefosina e a paromomicina. Os medicamentos contra *Leishmania* spp. mais utilizados e disponibilizados pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil são os antimoniais pentavalentes e a anfotericina B, sendo, por isso, os fármacos enfatizados nesta seção (BRASIL, 2014; 2019).

A escolha de cada um deles deve levar em conta alguns fatores, dentre os quais merecem destaque: a idade do paciente, presença de gravidez, existência de comorbidades, o perfil de toxicidade das drogas e possíveis interações medicamentosas, bem como a disponibilidade do fármaco. Além disso, o tratamento é complexo e, dependendo da região endêmica, o medicamento mais conveniente, as dosagens adequadas e a duração da terapia farmacológica podem sofrer variações (SALOMÃO, 2017; OPAS, 2021).

Antibióticos, antifúngicos e outros antiparasitários podem ser coadministrados às drogas com ação leishmanicida. Certos medicamentos suplementares até podem exercer alguma atividade contra os parasitos de leishmania, mas são essencialmente empregados no controle de infecções secundárias (VERONESI; FOCACCIA, 2020; RANG; DALE, 2020).

Antimoniais Pentavalentes

Entre as drogas que podem ser empregadas no tratamento da LV em humanos, os antimoniais pentavalentes são os fármacos mais utilizados no Brasil, talvez por apresentar melhor relação custo-benefício e comprovada eficácia terapêutica. O antimoniato de N-metilglucamina, formulação disponibilizada pelo Ministério da Saúde (MS), é muito eficaz (superior a 90%), sendo fortemente capaz de gerar regressão rápida dos sinais e sintomas da doença e esterilização dos parasitos (RATH *et al.*, 2003); além do que, pode ser administrado em âmbito ambulatorial, o que traz benefícios se levado em conta os riscos associados à hospitalização (BRASIL, 2011).

O mecanismo de ação dos antimoniais não está bem definido e permanece como

uma área ativa de pesquisa. Porém, diversos pesquisadores sustentam a hipótese de que os antimônios pentavalentes atuem como uma pró-droga que, no sítio de ação (em amastigotas no estágio intracelular), sofram oxirredução a antimônio trivalente ($Sb3^+$), mais tóxico e mais potente do que o antimônio pentavalente ($Sb5^+$) (RATH *et al.*, 2003; RIBEIRO, 2013).

Acreditava-se, preliminarmente, que os efeitos antiparasitários dos antimoniais se davam por interferência na via catabólica da glicose e no processo oxidativo de ácidos graxos das formas amastigotas, levando à depleção dos níveis de ATP intracelular. Estudos mais recentes, no entanto, sugerem que esses fármacos afetam o sistema redox tripanotiona (um substrato formado por espermidina conjugada a duas moléculas de glutationa), que, na célula parasitária, substitui a glutationa em muitas de suas funções.

Em castas celulares sensíveis à droga, o antimônio trivalente tem o potencial de matar as formas amastigotas dentro dos fagolisossomos macrofágicos, ao provocar efluxo de glutationa e tripanotiona, bem como ao inibir a tripanotiona redutase (enzima responsável pela manutenção da tripanotiona em sua forma reduzida). Em suma, a subsequente depleção de glutationa e tripanotiona desencadearia disfunções letais sobre as células parasitárias (RIBEIRO, 2013; BASTOS, 2016; BRUNTON *et al.*, 2019).

O principal efeito adverso do antimoniato de N-metilglucamina consiste de alterações da repolarização ventricular, representadas por achatamento e inversão da onda T e prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc), eventualmente com arritmias graves, capazes de causar morte súbita (TAVARES; MARINHO, 2015). Para prevenir essas arritmias, serviços médicos associam, na fase inicial do tratamento, enalapril 10 mg por via oral. Outros paraefeitos comuns incluem artromialgias, cefaleia, adinamia e elevação de enzimas hepáticas e pancreáticas. Pacientes imunodeprimidos podem desenvolver pancreatite grave (SALOMÃO; 2017; HENDRICKX *et al.*, 2019).

Além da cardiotoxicidade, hipersensibilidade, resistência e refratariedade que podem contraindicar o uso de antimoniais pentavalentes, faz-se necessário ressaltar que o antimoniato de N-metilglucamina, considerado seguro nas nutrizes, possui capacidade de atravessar a barreira placentária e impregnar o tecido nervoso do concepto/feto, podendo causar variados graus de retardo mental no recém-nascido; não devendo, portanto, ser prescrito a gestantes. Nesse sentido, o Ministério da Saúde do Brasil, por meio do Guia de Vigilância em Saúde (2019, p. 507), preconiza que “a anfotericina B é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes.”. A opção pelo uso de anfotericina B requer, no entanto, monitorização sistemática das funções cardíacas e renais, por se tratar de uma droga nefro e cardiotóxica, principalmente em sua formulação convencional – anfotericina B desoxicolato (SANTIAGO *et al.*, 2021).

No tratamento da LV com antimoniato de N-metilglucamina, recomenda-se

monitorização da função renal e dos níveis séricos das enzimas hepáticas e pancreáticas (amilase e lipase), antes e ao longo da terapia farmacológica; bem como avaliação eletrocardiográfica no início, durante (semanalmente) e ao final do tratamento de pacientes com idade superior a 40 anos ou com história familiar de cardiopatia, a fim verificar se há algum indício de arritmia ou de irregularidade na repolarização ventricular, como achatamento ou inversão da onda T e prolongamento do intervalo QTc (BRASIL, 2019).

Anfotericina B

A anfotericina B é um antibiótico poliênico com acentuada ação antileishmania (podendo agir não apenas em amastigotas, mas também nas formas promastigotas), por meio de ação direta sobre a membrana celular e de efeitos intracelulares de indução de estresse oxidativo. Ao se ligar a ésteres como o ergosterol da membrana citoplasmática do protozoário, a droga promove a formação de poros que alteram a permeabilidade membranar. Com isso, ocorre extravasamento de componentes intracelulares essenciais, causando a morte do parasito (BASTOS, 2016; SANTIAGO *et al.*, 2021).

Em contrapartida, o fármaco também é capaz de se ligar ao colesterol da parede celular de células humanas, propiciando o surgimento de reações adversas. O outro mecanismo que lhe confere ação antimicrobiana resulta da indução de estresse oxidativo celular: na presença de oxigênio, a anfotericina B pode sofrer auto-oxidação e, então, gerar radicais livres tóxicos, os quais causam danos oxidativos intracelular e intensifica a fragilidade da membrana parasitária (HENDRICKX *et al.*, 2019; SANTIAGO *et al.*, 2021)

Existem diferentes formulações desse antimicrobiano, porém, no tratamento da LV no Brasil, são basicamente utilizadas a anfotericina B desoxicolato (d-AmB) e a anfotericina B lipossomal (L-AmB), ambas muito ativas contra espécies de *Leishmania*, sendo, inclusive, mais eficazes do que os antimoniais e a pentamidina (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2019).

Seja qual for a formulação escolhida, em caso de disfunção renal, com níveis de creatinina duas vezes acima do maior valor de referência, o tratamento com anfotericina B deve ser descontinuado por 2 a 5 dias, reiniciando-o em dias alternados, assim que os níveis de creatinina reduzirem. Além da atenção especial às funções cardíacas e renais, já abordadas, preconiza-se monitorar os níveis de potássio e de magnésio séricos. Recomenda-se, ainda, considerar o uso de antitérmicos e anti-histamínicos meia hora antes da aplicação, particularmente nos casos em que já houve manifestações adversas no momento da infusão da droga (BRASIL, 2019).

A anfotericina B é recomendada como primeira escolha em casos especiais, como extremos de idade (< 6 meses ou > 65 anos), em pacientes com contraindicação ou resistência ao uso do antimonial, em gestantes e na presença de sinais de gravidade, tais como: coinfecções, icterícia, fenômenos hemorrágicos, anasarca, hipoxemia (queda da PaO_2 ou da SaO_2, agitação, ansiedade, taquidispneia, taquicardia, diaforese, alteração

do nível de consciência, cianose central e/ou hipotensão arterial) e toxemia – letargia, instabilidade hemodinâmica hipo ou hiperventilação, bradicardia ou taquicardia, má perfusão tecidual, cianose e/ou hipoatividade (BRASIL, 2014, 2019).

Anfotericina B desoxicolato

O desoxicolato de anfotericina B (formulação convencional) apresenta índices de cura próximos de 100%, desde que haja adesão regular e sistemática ao tratamento. Deve ser infundida por via endovenosa, de forma lenta, na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, atentando-se para a dose diária máxima, 50 mg (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2019).

Cefaleia, febre, náuseas, vômitos, hiporexia, flebite no local de infusão, tremores, calafrios, repercussões cardiovasculares, disfunção renal, hipopotassemia, cianose, hipomagnesemia e hipotensão constituem efeitos adversos comuns. Por ter potencial nefro e cardiotóxico, o uso da anfotericina B desoxicolato (d-AmB) é limitado, embora esses paraefeitos possam ser cautelarmente evitados, cujas medidas incluem: verificação dos níveis séricos de creatinina (no mínimo três vezes por semana), controle eletrocardiográfico (pelo menos uma vez por semana) e aumento gradual da dose diária, até alcançar a dose diária máxima – obedecendo a relação mg/kg/dia recomendada, sem ultrapassar 50 mg/dia (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2019).

Ainda assim, é imprescindível enfatizar que a d-AmB é capaz de desencadear manifestações de insuficiência e arritmias cardíacas potencialmente fatais. Quanto ao sistema renal, cerca de 1/3 dos pacientes apresentam queda da filtração tubuloglomerular, de modo que o seguimento da terapia pode causar insuficiência renal aguda (VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Apesar dos possíveis efeitos prejudiciais, a anfotericina B convencional é muito eficaz, inclusive em dose única; sendo a melhor alternativa para casos resistentes e uma importante (algumas vezes a única) opção nos casos de gestação, assim como nos casos de toxicidade, contraindicação e resistência ao antimonial pentavalente (VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Muitos centros médicos recomendam a anfotericina B desoxicolato como medicamento de escolha para pacientes profundamente neutropênicos, com coinfecção HIV-Leishmania ictéricos e/ou sépticos, condições que traduz gravidade da doença, em que é imprescindível uma ação leishmanicida mais rápida e eficaz (TAVARES; MARINHO, 2015).

Anfotericina B lipossomal

A anfotericina B lipossomal (L-AmB), por sua vez, possui elevada eficácia (superior a 90%) e menor toxicidade quando comparada à formulação convencional, mesmo em indivíduos com resistência ao antimonial pentavalente. Na maioria dos casos, seus efeitos adversos são leves. Vômitos, cefaleia, febre, calafrios e tremores são os mais

documentados. Ademais, verificam-se, em geral, poucas reações à infusão e raros episódios de nefrotoxicidade (SALOMÃO, 2017; VERONESI; FOCACCIA, 2020).

Alguns relatos sobre a utilização de anfotericina B lipossomal no tratamento de pessoas com coinfecção HIV-Leishmânia reportam eficácia prévia superior a 90%, entretanto, com altos índices de recidivas. Em vista disso, há esquemas terapêuticos diferentes para pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos. Em imunodeprimidos (p. ex., soropositivos para o HIV) e em imunossuprimidos, a formulação lipossomal pode ser empregada por maior período, como profilaxia para prevenir recidivas da doença em pacientes portadores do HIV ou de forma empírica em terapias de manutenção, com doses quinzenais ou mensais, até o restabelecimento da imunidade do paciente (SALOMÃO, 2017).

Embora a formulação lipossomal cause menos toxicidade e proporcione menor tempo de tratamento em relação à formulação convencional da anfotericina B, tem como desvantagens custo elevado e necessidade de aplicação parenteral em regime hospitalar (BRASIL, 2019).

No Brasil, o uso da L-AmB é reservado aos pacientes que apresentem pelo menos um dos seguintes critérios: idade inferior a 1 ano ou superior a 50 anos; gestantes; intervalo QTc > 450 ms; uso concomitante de medicamento que alteram o intervalo QT; comorbidades que comprometem a imunidade; uso de medicação imunossupressora; escore clínico de gravidade > 4; escore clínico-laboratorial de gravidade > 6; insuficiência renal, hepática ou cardíaca; HIV-positivos; falha terapêutica ou hipersensibilidade ao antimonial ou a outros medicamentos utilizados no tratamento da LV (BRASIL, 2019).

Informações Adicionais

Quando o paciente desenvolver toxicidade ou falha terapêutica ao antimonial pentavalente e não apresentar critério de indicação para o uso de anfotericina B lipossomal, e anfotericina B convencional (desoxicolato) torna-se uma importante alternativa terapêutica (BRASIL, 2014; 2019).

O sistema de escores indicadores de gravidade (clínico e clínico-laboratorial) pode ser utilizado tanto na escolha do fármaco quanto na decisão do nível de atenção em que o tratamento do paciente deverá ser realizado. Esses escores, bem como as dosagens, as vias de aplicação e o esquema do tratamento da leishmaniose visceral com antimoniato de N-metilglucamina, anfotericina B lipossomal ou desoxicolato de anfotericina B estão dispostos, respectivamente, nos quadros 1 e 2 e nos quadros 3, 4 e 5 do Guia de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde do Brasil (2019, pp. 504-509).

Ademais, informações adicionais sobre os esquemas de tratamento de pacientes com leishmaniose visceral, normas e condutas, esquema antibiótico sugerido, suporte hemoterápico, critérios de cura e indicações de internação podem ser consultadas nos

seguintes manuais do Ministério da Saúde do Brasil: Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (2006/2014); Leishmaniose Visceral Grave: normas e condutas (2006); Manual de Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade (2011); e Guia de Vigilância em Saúde (2019).

SEÇÃO II: INFECÇÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

HIV/AIDS

HISTÓRICO

A mais antiga infecção pelo HIV foi encontrada no plasma coletado de um homem adulto em Kinshasa, República Democrática do Congo, em 1959 (MELHUISH; LEWTHWAITE, 2018). Entretanto, a atenção para os casos de aids iniciou-se em 1981, quando foram descritos cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* entre homens homossexuais jovens previamente saudáveis nos Estados Unidos. Os pacientes não se conheciam e não tinham parceiros sexuais que tivessem doenças semelhantes nem histórias comparáveis de infecções sexualmente transmissíveis (IST). Tal ocorrência sugeria uma associação entre algum aspecto relacionado aos comportamentos e práticas sexuais dos homossexuais à pneumonia por *Pneumocystis* (GOTTLIEB, 2006).

Após essa descrição, seguiram-se vários relatos de pacientes homens que fazem sexo com homens (HSH) e usuários de drogas ilícitas sem histórico de outras doenças, que apresentavam uma síndrome incomum, com sintomas de disfunção imunológica, linfadenopatia, sarcoma de Kaposi e infecções oportunísticas. Em 1982, a mesma doença de imunodeficiência é diagnosticada na Europa, sendo chamada aids (do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*) pelo CDC nos EUA e sida (sigla em espanhol, francês e português) na França e Espanha (FREED; MARTIN, 2001).

Ao mesmo tempo em que casos em heterossexuais começam a ser documentados, o grupo do Instituto Pasteur de Paris, chefiado pelo pesquisador Luc Montagnier, reporta a atividade de transcriptase reversa em células de pacientes com aids (BARRÉ-SINOUSSI et al., 1983). O vírus foi isolado a partir de células de um paciente pré-aids e ficou conhecido como vírus associado à linfadenopatia (LAV). Nessa época, imaginava-se que o vírus seria um terceiro tipo de vírus linfotrópico de células T (HTLV-III), devido à recente descoberta desses retrovírus por Robert Gallo (GALLO, 1981).

Em 1984, um ensaio de radioimunoprecipitação foi desenvolvido para a detecção de anticorpos contra uma proteína do core do LAV, p25, os quais foram detectados no soro de pacientes com aids (KALYANARAMAN et al., 1984). Um teste para detecção deste vírus no sangue já estava disponível em 1985. A clonagem molecular e o sequenciamento completo de nucleotídeos do LAV mostrou que este estaria filogeneticamente mais próximo ao o vírus Visna, protótipo dos lentivírus, e distante dos HTLV-I e II (ALIZON; MONTAGNIER, 1986).

Em 1986, o novo retrovírus causador da aids passou a ser oficialmente designado como o vírus da imunodeficiência humana - HIV (COFFIN et al., 1986). No mesmo ano, um vírus imunologicamente distinto deste, com tropismo por linfócitos do tipo T com marcador de superfície CD4 (LTCD4) e efeito citopático semelhante, foi isolado de pacientes do Oeste da África. Este achado sugeriu a identificação de outro tipo de HIV (CLAVEL et al., 1986), posteriormente classificado como HIV-2 (HUGHES; CORRAH, 1990).

Em, 1987 o ensaio clínico de eficácia da azidotimidina (AZT) como droga anti-HIV foi realizado (FISCHL et al., 1987; YARCHOAN et al., 1986), trazendo uma esperança para a diminuição das taxas de mortalidade registradas até então. A partir de 1993, tornou-se possível mensurar o HIV no plasma utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR) (PIATAK et al., 1993). Descobertas relativas ao ciclo biológico do vírus, interação vírus-hospedeiro e muitos outros aspectos foram estudados.

Atualmente, o HIV é classificado como pertencente à família Retroviridae, a qual compreende os vírus que exibem como material genético o ácido ribonucleico (RNA) e que possuem uma enzima com atividade de transcriptase reversa (RT). É ainda classificado como pertencente ao gênero *Lentivirus*, que costumam causar doenças de progressão lenta, geralmente acometendo células hematopoiéticas, do sistema imune ou nervoso (FREED; MARTIN, 2001).

São reconhecidos dois tipos virais, chamados de HIV-1 e HIV-2. Diz-se que a presença do HIV-1 em seres humanos resultou de pelo menos quatro transmissões zoonóticas (correspondentes aos grupos M, N, O e P) do vírus da imunodeficiência símia (SIV) de espécies de chimpanzés e gorilas na África Central para os humanos (NDUNG'U; WEISS, 2012; SMYTH; DAVENPORT; MAK, 2012). Já o HIV-2 resultou de pelo menos oito transmissões independentes de SIV que infectavam macacos sooty mangabey na África Ocidental, durante a primeira metade do século XX (LEMEY et al., 2003; PEETERS; D'ARC; DELAPORTE, 2014).

Apesar da rapidez dos eventos e descobertas após a identificação do vírus, o HIV-1 se espalhou pelo mundo, com 1,7 milhão de novas infecções detectadas por ano e o número de pessoas vivendo com o HIV/Aids podendo chegar a 38 milhões em todo o mundo (UNAIDS, 2020). Quarenta anos se passaram desde os primeiros casos relatados e a epidemia continua a crescer em muitos países. Neste cenário, alguns objetivos precisam ser alcançados, como a democratização do acesso à terapia, a descoberta e utilização de medicamentos atóxicos, uma vacina capaz de prevenir a transmissão e a cura dos indivíduos infectados.

BIOLOGIA E VARIABILIDADE GENÉTICA VIRAL

O vírus é envolvido por uma bicamada fosfolipídica, e as partículas virais recém-liberadas de células infectadas possuem de 100 a 120 nm. O envelope, derivado da membrana da célula hospedeira, possui glicoproteínas de superfície (gp120) ancoradas ao envelope por meio de interações com a proteína transmembranar (gp41) (BIENIASZ, 2009; FREED; MARTIN, 2001). As membranas celulares são selecionadas como plataformas para a montagem de partículas de vírus.

Os vírus maduros contêm um capsídeo em formato de cone, contendo proteína de

matriz, que reveste a superfície interna da membrana viral, e uma partícula de capsídeo localizada no centro do vírus. As proteínas do nucleocapsídeo estão condensadas ao genoma viral, duas fitas de RNA de fita simples de polaridade positiva com aproximadamente 9,7Kb (GANSER-PORNILLOS; YEAGER; PORNILLOS, 2012). O capsídeo também contém as três enzimas essenciais: protease (PR), transcriptase reversa (RT) e integrase (IN) (GELDERBLOM, 1991).

O ciclo de replicação do HIV-1 é composto por vários processos sequenciais que envolvem numerosos componentes virais e celulares do hospedeiro. Como todos os vírus, o HIV-1 utiliza o maquinário celular para sintetizar novos virions e tem seu ciclo genoma do hospedeiro, sob influência das proteínas acessórias do vírus. Se a célula infectada suprimir a expressão do gene viral, o vírus sofrerá latência. Essas células latentes não podem ser detectadas ou eliminadas pelo sistema imunológico, uma vez que não expressam antígenos virais (ROMANI; ALLAHBAKHSHI, 2017).

Sugere-se que eventos independentes de transmissão zoonótica a partir de primatas não humanos geraram grupos M (*main* ou *major*), N, O (*outlier*) e P (Plantier) do HIV-1, geneticamente distintos. Os isolados do HIV-1 pertencentes ao grupo M, responsável por 95% das infecções no mundo, são classificados em nove subtipos: A-D, F-H, J e K. As definições dos diferentes subtipos de HIV-1 estão sujeitas a alterações à medida que novas sequências virais são identificadas (LAU; WONG, 2013).

Devido a várias características, existem formas recombinantes circulantes (CRF), definidas quando pelo menos três indivíduos infectados pelo HIV, sem vínculo epidemiológico direto, apresentam os mesmos pontos de recombinação ao longo do genoma, ou formas recombinantes únicas (URF), quando esses critérios não são atendidos. Até o momento, são descritas 102 CRF (LOS ALAMOS NATIONAL LABORATORY, 2021), além de milhares de URF, encontradas em apenas um indivíduo infectado, com potencial de propagação epidêmica pouco conhecido.

TRANSMISSÃO E PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV

As principais vias de transmissão do HIV são: sexual, por meio do contato com superfícies mucosas, exposição materno-infantil (transmissão vertical) e por transmissão sanguínea. Atribui-se à transmissão heterossexual quase 70% das infecções em todo o mundo, sendo os outros 30% atribuídos às transmissões entre HSH, usuários de drogas injetáveis e infecção materno-infantil (FOX; FIDLER, 2010).

O risco de transmissão por exposição sexual é variável e é significativamente associado ao estágio da infecção (maior nas infecções precoce e tardia), proporcional à carga viral, maior quando há presença de úlcera genital (ATTIA et al., 2009; WAWER et al., 2005). Medidas de prevenção da transmissão sexual incluem o uso regular do preservativo

para aqueles com vida sexual ativa e o tratamento universal dos indivíduos infectados.

Esta última medida, conhecida como tratamento como prevenção (TasP-*Treatment as Prevention*), teve fortes recomendações a seu favor, pois foi provado que o início precoce da HAART reduz os riscos de transmissão sexual do HIV-1 por diminuir a carga viral tanto no plasma quanto em outros fluidos corporais. Por isso, traz não só benefícios individuais, mas também para a saúde pública (ATTIA et al., 2009; COHEN et al., 2011a; COHEN; MCCAULEY; GAMBLE, 2012; LUZ et al., 2018).

A transmissão materno-infantil pode ocorrer durante a vida intrauterina, principalmente nas últimas semanas de gravidez, no momento do parto, devido ao contato com a mucosa materna, ou por meio da amamentação. Na ausência de quaisquer intervenções preventivas, o risco de transmissão materno-infantil é de 25 a 45% (LEHMAN; FARQUHAR, 2007; READ, 2006). Este risco depende de uma série de fatores, mas níveis elevados de carga viral materna foram associados a maior risco de infecção (JOHN et al., 2001; MCINTYRE; GRAY, 2009; ROUSSEAU et al., 2003).

A prevenção relacionada a transmissão vertical envolve a prevenção primária do HIV entre mulheres em idade reprodutiva (como o uso regular de preservativos), o apoio e aconselhamento para mulheres que vivem com HIV e a garantia de que mulheres grávidas que vivem com o HIV sejam testadas e tenham acesso ao tratamento (MARCOS; PHELPS; BACHMAN, 2012). Além disso, também devem ser considerados o parto cesariano eletivo e evitar o aleitamento materno. A transmissão do HIV de mãe para filho foi associada à terapia antiviral insuficiente ou inexistente de ambos (GARMARK et al., 2003).

Outra forma de transmissão é a exposição sanguínea, por meio do contato com sangue infectado durante o compartilhamento de materiais perfurocortantes, exposição ocupacional e transfusão de sangue e hemoderivados (BAGGALEY et al., 2006). Após a implementação de testes de triagem para o HIV-1 em bancos de sangue, as transmissões via contato com sangue infectado diminuíram de forma significativa (ALTER; HARVEY, 2008).

Atualmente, as transmissões por via sanguínea ocorrem principalmente devido ao compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas, prática observada entre usuários de drogas injetáveis, ou, ainda, devido à exposição ocupacional entre profissionais de saúde (TARANTOLA; ABITEBOUL; RACHLINE, 2006). Contudo, o risco de contrair o HIV após exposição percutânea ocupacional é pequeno e a profilaxia pós exposição pode reduzir significativamente a taxa de transmissão (BEEKMANN; HENDERSON, 2014).

O Sistema Único de Saúde (SUS) também distribui medicamentos para a profilaxia pós-exposição (PEP), considerando a via e o tempo decorrido desde a exposição, além de investigar a condição sorológica da pessoa exposta e da pessoa fonte da infecção (BRASIL, 2021). Já a profilaxia pré-exposição (PrEP) consiste no uso de antirretrovirais

para reduzir o risco de adquirir a infecção pelo HIV.

Os esforços para o desenvolvimento de uma vacina contra o HIV-1 esbarram na extraordinária mutabilidade e diversidade genética do HIV e na dificuldade de indução de alta titulação de anticorpos neutralizantes. As tentativas se basearam em antígenos recombinantes do envelope viral, vetores virais, vacina de vírus vivos atenuados ou inativados. Apesar dos esforços, a prevenção da aquisição da infecção através da vacinação ainda não está disponível.

CURSO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O HIV está presente no sangue e nos fluidos corporais de um indivíduo infectado e, portanto, pode ser transmitido através do contato sexual, parenteral, perinatal ou através da amamentação. Logo após a infecção, o indivíduo tem viremia, o que significa que , nesta fase, o HIV pode ser detectado no plasma por amplificação do RNA viral ou detecção da do *core* viral (p24) (MELHUISH; LEWTHWAITE, 2018). A fase inicial, desde a infecção pelo HIV até o aparecimento de anticorpos específicos, é chamada de infecção aguda. Inicialmente, existem altos níveis de vírus HIV circulantes (bilhões/dia), resultado da rápida replicação nas células infectadas e a transmissibilidade é alta.

O HIV sintomático primário ou doença de soroconversão ocorre em aproximadamente metade dos indivíduos infectados devido aos altos níveis de HIV-1 circulante e à resposta imune. Durante esse período, os pacientes podem apresentar sinais e sintomas inespecíficos, como febre, linfadenopatia, faringite, exantema, mialgia, cefaleia, mal-estar, letargia e ulceração da membrana mucosa (COHEN et al., 2011b).

Assim, a infecção aguda é caracterizada pela replicação do vírus e desenvolvimento da resposta imunitária, com queda transitória nos níveis de LTCD4 (SUTHAR *et al.*, 2015). Esta replicação possibilita a disseminação viral para diversos órgãos, principalmente os linfoides. Após cerca de 4 a 6 semanas, já podem ser detectadas imunoglobulinas da classe M, o que caracteriza o início da infecção recente (FIEBIG et al., 2003; MELHUISH; LEWTHWAITE, 2018).

Dentro de 120 dias após a aquisição, os níveis plasmáticos de RNA do HIV diminuem rapidamente, levando a um estado de equilíbrio virêmico, após o que aumentam gradualmente (SCHACKER et al., 1998; SUTHAR et al., 2015). Os indivíduos infectados podem ser completamente assintomáticos ou podem ter linfadenopatia generalizada persistente. Esse estágio tem duração média de 10 anos, chamado de fase de latência clínica ou fase crônica (MELHUISH; LEWTHWAITE, 2018).

Apesar da existência de vários fenótipos associados à infecção pelo HIV que progride lentamente, é provável que praticamente todos os indivíduos HIV positivos acabem experimentando a progressão da doença se não forem tratados (SABIN; LUNDGREN,

2013). Isso acontece porque a replicação do HIV causa perda progressiva dos LTCD4 e uma ampla variedade de anormalidades imunológicas, levando a um risco aumentado de complicações infecciosas e oncológicas. A infecção pelo HIV também contribui para o aparecimento de doenças cardiovasculares, doenças ósseas, disfunção renal e hepática e várias outras morbidades comuns (DEEKS et al., 2015).

Em indivíduos tratados, a supressão da replicação viral permite a recuperação imune e a quase eliminação do risco de desenvolver a aids (NSANZIMANA et al., 2015). Há autores que classificam também um estágio final, no qual são observados níveis muito baixos de LTCD4, rápido aumento de viremia, e, se a infecção não for tratada, pode levar à morte em aproximadamente um ano (MOCROFT et al., 1997).

No Brasil, é utilizada como referência a classificação de Fiebig et al. (2003), que desenvolveu um sistema de estadiamento laboratorial da infecção recente pelo HIV. Esse sistema é baseado na presença de marcadores de infecção ao longo do tempo em indivíduos infectados (FIEBIG et al., 2003). A partir dessa referência, periodicamente o Ministério da Saúde pública em seu sítio na internet diretrizes para o diagnóstico que devem ser observadas em todo o território nacional, na forma de um manual técnico (BRASIL, 2020).

O diagnóstico do HIV é baseado em sinais e sintomas clínicos sugestivos e análise de fatores comportamentais associados ao risco de aquisição da infecção, mas a infecção só pode ser confirmada após a realização de testes sorológicos (DAAR; PILCHER; HECHT, 2008; HECHT et al., 2002). No Brasil, a quarta edição do Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças foi lançada em 08 de outubro de 2018 (BRASIL, 2020).

No manual, são apresentados seis fluxogramas, com a proposta de viabilizar a realização do diagnóstico em diferentes situações e cenários, visando ampliar o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, impactando, assim, na transmissão do vírus (BRASIL, 2020). Os fluxogramas apresentam possibilidades de diagnóstico por meio da utilização de testes rápidos, ensaios imunoenzimáticos, western blot, imunoblot e testes moleculares. Os testes moleculares detectam o RNA do HIV ou o DNA pró-viral e são os mais eficazes para a confirmação diagnóstica. Tais testes são úteis especialmente por permitirem o diagnóstico de infecções agudas e/ou recentes e apresentarem melhor custo-efetividade.

EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HIV-1

A Organização das Nações Unidas (ONU) traçou a meta desafiadora de acabar com a epidemia de Aids até 2030. Bilhões de dólares em investimentos e os esforços coletivos de milhões de profissionais de saúde, assistentes sociais, organizações comunitárias e pesquisadores estão trabalhando para esse objetivo. Entretanto, ainda há disparidades regionais e relativas a grupos populacionais específicos que tornam o desafio ainda mais

difícil de ser atingido (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2018).

A África Subsaariana abriga quase 67% do número de pessoas vivendo com o HIV, apesar de acomodar apenas 14% da população mundial. Na América Latina, estima-se que haja 1,9 milhões de pessoas infectadas, com 100 mil novos casos em 2019 (UNAIDS, 2019). No Brasil, tanto o diagnóstico da infecção pelo HIV quanto de casos de aids faz parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças (BRASIL, 2017), sendo que a aids é de notificação compulsória desde 1986 e a infecção pelo HIV, desde 2014.

As notificações são importantes uma vez que direcionam as políticas de enfrentamento à epidemia, principalmente no que se refere ao fornecimento de medicamentos e às ações prioritárias voltadas às populações-chave. Infelizmente, ainda há subnotificação (BRASIL, 2019). No Brasil, há predomínio da transmissão sexual, com uma prevalência da infecção pelo HIV-1 estimada em 0,4% na população em geral.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-1

O desenvolvimento rápido e progressivo de novas drogas para a terapia antirretroviral possibilitou grandes avanços. Entretanto, existem muitos obstáculos para a eficácia terapêutica, incluindo efeitos adversos severos, entrada limitada da droga nos reservatórios de replicação viral, características individuais que interferem na farmacocinética, baixa adesão ao tratamento, coinfecção por outros patógenos e a emergência de isolados virais resistentes aos antirretrovirais disponíveis (LI et al., 2011; SANTOS; SOARES, 2010).

Embora 31 antirretrovirais tenham sido aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória dos Estados Unidos, apenas cerca da metade deles é comumente usada (DIONNE, 2019). O número de indivíduos em tratamento com HAART cresce em todo o mundo, somando 26 milhões de pessoas (68,4%) com acesso a terapia, contra 7,7 milhões em 2010 (UNAIDS, 2020). Em 2014, a Unaids e parceiros lançaram as metas 90–90–90; o objetivo era diagnosticar 90% de todas as pessoas HIV positivas, fornecer HAART para 90% das pessoas diagnosticadas e obter supressão viral para 90% das pessoas tratadas até 2020 (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS), 2017). Estima-se que isso resulte em 73% das pessoas com o HIV atingindo a supressão viral, um passo crucial para acabar com a epidemia de AIDS até 2030.

Melhores esquemas terapêuticos com a ingestão de um único comprimido de dose fixa e as combinações de dose única diária que, posteriormente, se tornaram disponíveis, foram associados a elevadas taxas de sucesso do tratamento, principalmente devido ao aumento da adesão. A primeira combinação de dose fixa utilizava efavirenz, tenofovir e emtricitabina. Sugere-se que o tratamento contínuo com uma medicação prescrita é mais frequente em pacientes tratados com comprimido único diário em comparação com outros esquemas de administração (RAFFI et al., 2015).

O acesso à HAART pelo SUS, desde 1996, resultou em aumento da sobrevida e diminuição significativa das hospitalizações relacionadas à Aids no Brasil. No início da distribuição pública e gratuita de HAART, havia critérios para inclusão do indivíduo com HIV no tratamento. Entretanto, a partir de 2013, o Brasil tornou-se o terceiro país no mundo a disponibilizar HAART para todos os indivíduos vivendo com o HIV, considerando apenas a motivação do paciente.

No Brasil, o número de pessoas em HAART mais do que dobrou nos últimos 10 anos, passando de 125 mil em 2002 para 405 mil no final de 2014, representando 52% das pessoas vivendo com o HIV. A terapia inicial aprovada pelo Ministério da Saúde no Brasil deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais. O esquema inicial preferencial deve ser a associação de lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF) associados ao inibidor de integrase dolutegravir (DTG). O protocolo também traz substituições para o caso de contraindicação, esquemas alternativos para pacientes em situações específicas (BRASIL, 2021).

A falha virológica é caracterizada por carga viral plasmática detectável (acima de 50 cópias/ml) após seis meses do início ou modificação do tratamento antirretroviral, ou por detecção da carga viral nos indivíduos que a mantinham indetectável na vigência do tratamento. Constatada tal falha, é recomendada a genotipagem para detecção de mutações de resistência, cujo resultado auxilia na elaboração de um esquema de resgate com maior chance de supressão viral (BRASIL, 2018). A falha virológica pode ser decorrente de resistência à terapia antirretroviral.

Apesar das melhorias contínuas no tratamento de pacientes com HIV, as mutações de resistência aos antirretrovirais continuam sendo um obstáculo para os esquemas de tratamento inicial e para os subsequentes. O HIV-1 possui uma alta taxa de mutação e uma alta frequência de recombinação, o que pode resultar no rápido surgimento de variantes resistentes a medicamentos quando a replicação viral não é suficientemente inibida.

Um indivíduo em falha virológica pode ter viremia e, portanto, maiores são as probabilidades de transmissão desse isolado. Assim, vírus resistentes aos medicamentos podem ser transmitidos de pessoa para pessoa, sendo então chamada de resistência transmitida (MALDARELLI, 2005).

Atualmente, no Brasil, além de haver a possibilidade de tratamento em indivíduos já diagnosticados, é disponibilizada a PEP e a Prep. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para PrEP de Risco à Infecção pelo HIV disponibiliza informações importantes relativas aos grupos populacionais prioritários, à avaliação clínica e laboratorial inicial, às diretrizes relacionadas ao esquema de tratamento e ao seguimento desses pacientes (BRASIL, 2018).

HPV

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA

Acredita-se que o vírus do HPV (sigla em inglês para Papilomavírus Humano) tenha surgido na África há mais de meio milhão de anos, e a cerca de 120 a 60 mil anos começaram a sair variantes do vírus para outros locais. Os primeiros registros do aparecimento de verrugas na pele e região genital são de médicos gregos e romanos que foram os primeiros a identificar a presença dessas verrugas, muito comuns nesse período, porém a causa era desconhecida (CAMARA *et al.*, 2003).

Durante muito tempo a doença foi relacionada com o baixo nível social, com homossexuais e com hábitos precários de higiene. Na antiguidade, a doença foi descrita como “Thymus” ou “ficus” para identificar as verrugas genitais, e no primeiro século da era cristã, o historiador e poeta satírico romano Martialis descreveu então o condiloma (BAFVERSTEDT, 1967; ORIEL, 1971).

A causalidade do condiloma foi relacionada com manifestação de sífilis durante a Idade Média, no séc. 18 foi relacionado a gonorreia e ainda mais tarde seguiu sendo explicado por algumas teorias, como a teoria da “irritação epidérmica” (BAFVERSTEDT, 1967; ORIEL, 1971; CIUFFO, 1907; STRAUSS, 1949).

No final do século 19 foi registrada a natureza infecciosa das verrugas. Em 1891, Joseph F. Payne publicou um artigo clássico: *On the contagiousness of commom warts*, onde descreve o desenvolvimento, por auto inoculação, de verrugas em si mesmo, depois de ter raspado a superfície de uma lesão verrucosa de uma criança. Pouco tempo depois, em 1894, em trabalhos independentes, C. Licht e Gaston Variot, também demonstraram o caráter infeccioso daquelas lesões, provocando o aparecimento de verrugas em voluntários inoculados experimentalmente com macerados de tecido verrucoso (CAMARA *et al.*, 2003).

No começo do século 20, começaram a aparecer as primeiras evidências de que as verrugas poderiam ser transmitidas por um vírus. Em 1907, o pesquisador G. Ciuffo usou um filtrado que somente era possível passar vírus, pelo tamanho menor, para auto inocular-se e produziu verrugas na mão (CIUFFO, 1907; STRAUSS, 1949). Outro avanço nas pesquisas foi na década de 60 com um estudo de Barret e colaboradores, que verificaram a presença de verrugas genitais nas esposas de soldados que haviam tido relações sexuais com mulheres na Coreia, local com alta prevalência de condilomatose genital e a partir de então observou-se aumento dos casos (FOCACCIA; VERONESI, 1997).

A história do câncer de colo uterino seguia distintamente, e a partir da segunda metade da década de 70 as duas histórias começaram a se encontrar. Em 1986, Lancaster e colaboradores demonstraram que o DNA viral encontrado nas neoplasias do colo uterino era idêntico ao dos linfonodos acometidos por metástases da doença (LANCASTER, 1986).

Desde então, uma quantidade enorme de estudos e pesquisas seguiu essa

confirmação. Experimentos realizados por Zur Hausen, possibilitaram a visualização e identificação do Papilomavírus como agente etiológico e a identificação do vírus em tumores humanos (ZUR HAUSEN, 2000; CAMARA et al., 2003). Existem muitos tipos diferentes de HPV, encontrados até mesmo em populações isoladas (HO *et al.*, 1993; ONG; BERNARD, 1993; BRUNI, *et al.*, 2019).

EPIDEMIOLOGIA

O HPV é um vírus encontrado no mundo todo. Existem muitos tipos de HPV, com muitas diferenças regionais e raciais, que implicam em diversas sintomatologias, em doenças cutâneas muito comuns e em cânceres (LETO *et al.*, 2011).

A prevalência mundial estimada é de 11,7%, chegando a 33,6% e 35,4% na África e Caribe respectivamente (BRUNI, 2020).

Apesar de acometer todas as idades, a incidência é maior em crianças, adolescentes, e em mulheres jovens (KILKENNY; MARKS, 1996; BRASIL, 2020). A infecção por HPV em mulheres varia de acordo com a faixa etária, chegando a uma prevalência de 53,8% (SATTERWHITE *et al.*, 2013). É estimado uma incidência da manifestação das verrugas cutâneas em 10% da população europeia e 1% da população americana (HENGGE, 2004).

Existem HPVs de baixo risco e HPVs de alto risco para câncer. É estimado que cerca de 70% de todas as mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um tipo de vírus do HPV durante a vida, a maioria dessas infecções são com HPVs de baixo risco, e muitas curam em semanas ou meses. Nos casos de infecção por HPVs de alto risco, as lesões permanecem. Esses tipos de vírus são responsáveis pela existência de tumores genital, anal, gastrointestinal, do trato urinário e de cabeça e pescoço (SOHEILI *et al.*, 2021).

Em todo o mundo, HPV-16 e 18 contribuem para mais de 70% de todos os casos de câncer cervical, entre 41% -67% das lesões cervicais de alto grau e 16-32% das lesões cervicais de baixo grau. Depois do HPV-16/18, os seis tipos de HPV mais comuns são os mesmos em todas as regiões do mundo, nomeadamente 31, 33, 35, 45, 52 e 58; estes são responsáveis por um adicional de 20% do colo do útero cânceres em todo o mundo (CLIFFORD *et al.*, 2006).

O câncer cervical é a quarta causa de morte por câncer entre mulheres no mundo (IARC, 2020). Estimativas mundiais apontam aproximadamente 570 mil casos novos e 311 mil mortes por câncer do colo do útero ao ano, sendo 88% desses óbitos em países em desenvolvimento (SCHILLER; LOWY; MARKOWITZ, 2013; INCA, 2019). No Brasil em 2019 a estimativa de câncer cervical era de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2021).

Outros cânceres relacionados ao HPV mais comuns são o câncer de próstata, de pele, colo-retal e uretral (SOHEILI *et al.*, 2021).

SINTOMATOLOGIA

Ao infectar a célula o HPV pode ser eliminado, ficar latente ou produzir infecção subclínica ou clínica. A infecção pelo HPV pode ficar latente de meses a anos, ou apresentar manifestações subclínicas na maioria das pessoas (IARC, 2007).

As lesões clínicas se apresentam sob a forma de verrugas com papilomatose, hiperceratose proeminente com paraceratose, hipergranulose e acantose (XU *et al.*, 2008). Elas podem ser únicas ou múltiplas, de tamanho variável, de 1 milímetro a alguns centímetros, achatadas ou papulosas. Pode ser denominada verruga vulgar quando a lesão é única ou em pequena quantidade, com a superfície bastante verrugosa e irregular; verruga plana quando é única ou múltipla, com pápulas achatadas e róseas; e quando ocorre nos pés, é conhecida como "olho de peixe", com dor no local quando o paciente caminha (BRASIL, [s.d]; MARTINS *et al.*, 2008; LETO *et al.*, 2011).

Afetam diversas partes do corpo, principalmente a região genital, colo do útero e o ânus, porém em menor frequência podem estar presentes em áreas extragenitais, como conjuntivas e mucosas nasal, oral, cordas vocais e laringe. Em geral, são assintomáticas, mas pode ser friável, haver coceira, sangramento ou dor no local. Essas verrugas, normalmente, são causadas por tipos de HPV não cancerígenos (LETO *et al.*, 2011; BRASIL, 2020).

As lesões subclínicas ocorrem quando após a entrada do vírus no epitélio, existe uma multiplicação de cópias de DNA viral nas células infectadas. Nesta fase evolutiva as microlesões apenas são diagnosticadas através de ferramentas específicas de rastreamento como por exemplo, lupas, aplicação de ácido acético, corantes, exame de Papanicolau e colposcopia (STRAND; RYLANDER, 1998; SOHEILI *et al.*, 2021). Os HPVs de baixo risco geralmente apresentam lesões escamosas de baixo grau enquanto que os HPVs de alto risco geralmente apresentam lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (BRASIL, 2020).

FISIOPATOLOGIA

A infecção ocorre principalmente por contato, e após o vírus entrar na pele, ocorre a perda da cápside e exposição do genoma. O DNA é então transferido para o núcleo, onde ocorre a replicação do DNA, seguida então da liberação de mais partículas virais (FLORES, 1999). Uma parte da população infectada pode evoluir para câncer, porém aproximadamente 90% eliminarão o vírus através da resposta imunobiológica (MOSCICKI *et al.*, 2006).

As lesões cancerígenas são classificadas em NIC 1 lesões de baixo grau e 2 e 3 lesões de alto grau. Nas lesões de NIC 1 o DNA viral é epissomal e essas lesões podem

regredir espontaneamente dentro de 12-36 meses ou progredir para NIC 2 e 3 (MOSCICKI *et al.*, 2006).

A infecção por HPV pode ser carcinogênica por meio da conversão do genoma viral da forma epissomal para a forma integrada e integração do DNA viral no genoma do hospedeiro, juntamente com a inativação ou deleção de alguns genes, as regiões E2, E4, E5, L1 e L2 (MOSCICKI *et al.*, 2006). A perda desses genes leva a um aumento da expressão de genes com potencial oncogênicos E6 e E7 que desregulam o ciclo celular do hospedeiro através da ligação e inativação de duas proteínas supressoras de tumor, a p53 e o produto do gene do retinoblastoma, a pRb, respectivamente (SOHEILI *et al.*, 2021).

O produto do gene E6 liga-se a p53 levando à sua rápida degradação. Como consequência, as atividades normais da p53, como parada em G1, apoptose e reparo de DNA, são alteradas. O produto do gene E7 também pode se associar a outras proteínas do ciclo celular como a ciclina E. O resultado é a estimulação celular, síntese de DNA e proliferação celular (ZUR HAUSEN, 2002).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

Na infecção clínica o diagnóstico se dá pela visualização das verrugas e pela utilização de solução de ácido acético a 5,0% na lesão, resultando em uma tonalidade esbranquiçada bem demarcada do tecido anormal (IGANSI, 2005). O diagnóstico pode ser confirmado através da histopatologia das lesões ou da detecção do DNA.

Na infecção subclínica são utilizadas as técnicas de peniscopia, citopatologia, colposcopia ou biópsia e na infecção latente através dos testes para detecção do DNA do HPV. Sendo então realizado pelas técnicas hibridização e de reação de polimerização em cadeia (PCR). Dentre as técnicas de hibridização destacam-se o Southern blot, Dot blot e reverse blot, hibridização in situ e novos testes aprovados como a captura híbrida não radioativa, Cervista HPV HR e HPV 16/18 e Cobas HPV (LETO *et al.*, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). O diagnóstico das lesões oncóticas é feito através da observação pela colpocitologia oncótica (CARVALHO et al., 2021).

TRATAMENTO

Na maior parte dos casos, as lesões podem regredir espontaneamente sem necessidade de tratamento, mas em outros casos, alguns tipos de HPV podem causar lesões associadas ao câncer (KJAER *et al.*, 2010).

O tratamento é feito em casos de verrugas anogenitais e lesões pré-cancerosas causadas pelo HPV (BRASIL, [s.d]; CDC, 2015). Os objetivos do tratamento são a regressão dos sintomas, a redução da carga psicológica causada pelo estigma social, o

aprimoramento da estética do paciente, a eliminação das lesões e a redução da transmissão da infecção, entretanto é possível a recidiva das lesões (SILVA *et al.*, 2016; NAUD, *et al.*, 2000). O tratamento das verrugas não elimina a infecção por HPV (SILVA *et al.*, 2016; CARVALHO et al., 2021).

Os tipos de tratamentos disponíveis podem ser classificados em terapia destrutiva e terapia por imunomodulação. A primeira possui como objetivo a destruição de células infectadas. Nesta terapêutica podem ser utilizados métodos cirúrgicos (excisão local, crioterapia, vaporização por laser de CO2 e eletrocauterização). Ácido tricloroacético de 60% a 80% e drogas citotóxicas (podofilina, 5-fluorouracil e bleomicina) (BRASIL, [s.d]; RUSSOMANO *et al.*, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Em ambos os métodos, a citodestruição não é seletiva e, portanto, pode causar lesões em áreas sadias. A segunda inclui como métodos a vacina autógena, o levamisole, o dinitroclorobenzeno, o BCG (*Bacille Calmette-Guérin*), o interferon, o imiquimod e as vacinas com partículas do HPV (RUSSOMANO *et al.*, 1998). São contraindicados na gravidez o tratamento com podofilina, imiquimode e 5-fluorouracil (BRASIL, [s.d]; RUSSOMANO *et al.*, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A podofilina é o composto mais antigo utilizado no tratamento de HPV. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da mitose celular. Deve ser utilizado com cautela visto que pode levar à intoxicação (RUSSOMANO *et al.*, 1998).

Os ácidos bi e tricloroacéticos (ATA) em soluções de 45 a 95% em álcool a 70% causam necrose do tecido. Suas vantagens são: ausência de efeitos sistêmicos, uso durante a gravidez e em regiões de grande absorção. É utilizado preferencialmente no lugar da podofilina devido à sua facilidade e segurança (RUSSOMANO *et al.*, 1998).

O 5-fluorouracil (5-FU) é uma molécula análoga da pirimidina que possui como mecanismo de ação a competição com esta pela timidilato-sintetase, bloqueando a síntese de DNA e divisão celular. O uso contínuo pode causar vesiculação e erosões da epiderme devido à dermatite química (RUSSOMANO *et al.*, 1998).

A eletrocauterização remove lesões isoladas através de um eletrocautério. Esse método necessita de anestesia e há a possibilidade de necrose tecidual e estenose do canal anal e vagina. A crioterapia consiste na utilização de nitrogênio líquido, CO2 sólido ou dispositivos metálicos resfriados na eliminação das lesões. Essa terapêutica é recomendada na presença de poucas lesões ou em lesão bastante queratinizada (RUSSOMANO *et al.*, 1998). São fatores limitantes para esses dois métodos: lesões extensas e locais bastante inervados (CASTRO *et al.*, 2004).

O imiquimode 3,75% creme é um imunomodulador que apresenta baixas taxas de recorrência. Seu mecanismo de ação consiste na estimulação da produção de interferon alfa e citocinas (LOPES-PAULO, 2005). É indicado para tratamento de verrugas genitais

externas e perianais e condiloma acuminado em pacientes com ≥12 anos. Possui como vantagens em relação ao imiquimod 5% a posologia e a redução dos efeitos adversos refletindo, consequentemente, na maior adesão ao tratamento. Por outro lado, é um produto mais oneroso do que a formulação em 5% (SCHEINFELD; 2013). Os índices de recidiva com o uso de imiquimode estão em torno de 10% (LOPES-PAULO, 2005).

Nos Estados Unidos, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou em 2008 as sinecatequinas como tratamento de verrugas genitais externas e perianais em pacientes imunocompetentes com idade ≥18 anos. As sinecatequinas consistem em um extrato de chá verde (*Camellia sinensis*) em uma pomada de 15% utilizada até eliminação de todas as verrugas ou no máximo 16 semanas. São descritos como efeitos adversos: eritema, erosão, edema, coceira, queimação, dor, endurecimento e erupções vesiculares (SCHEINFELD; 2013).

A terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) é uma técnica emergente no tratamento do HPV com boa tolerância e eficácia (NUCCI; TORCHIA; CAPPUGI, 2010).

SÍFILIS

HISTÓRIA DO SURGIMENTO DA DOENÇA

O surgimento da sífilis pode ser elencado por diversas teorias. A primeira, denominada colombiana, relata a sífilis como natural do Novo mundo e disseminada para o Velho Mundo por Marinheiros durante as expedições e descoberta da América. A teoria pré-colombiana elucida a ideia da existência da sífilis na Europa por volta do ano 1492, porém, tendo diagnóstico de hanseníase. A teoria intitulada como unitária, sugere a concepção da sífilis como doença única, tendo evolução e mutações do seu agente etiológico (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

Pode ser citada ainda como origem da sífilis, a teoria não unitária, a qual elenca a ideia de aproximadamente quatro mutações do agente *T. pallidum*, sendo a última mutação no século XV, com impacto decisivo para originar o tipo mais virulento da bactéria causadora da sífilis. E por fim, a teoria com relato da sífilis de origem endêmica da África, com a infecção primária em macacos e, posteriormente, a infecção em humanos, tendo a disseminação por exploradores portugueses. (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

A designação da palavra sífilis foi elencada com o poema “Syphilis sive morbus gallicus” (Sífilis ou mal gálico), descrito em 1530, pelo autor Girolamo Fracastoro, com relato da história do pastor, Syphillus, que ao insultar o Deus Sol, contraiu a infecção em forma de punição. A identificação do agente etiológico da sífilis, *Treponema pallidum*, ocorreu no de 1905, por Fritz Schaudinn e Erich Hoffman. O termo sífilis tem origem latina “lues” e simboliza praga. (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

EPIDEMIOLOGIA

A sífilis é uma das infecções sexualmente transmissíveis (IST) mais comuns na população. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, no mundo, mais de 1 milhão de pessoas diariamente são infectadas com doenças sexualmente transmissíveis. A principal faixa etária dessa incidência é encontrada na população de 15 a 49 anos. Essas infecções correspondem principalmente a clamídia, gonorreia, tricomoníase e sífilis. Das 4 principais infecções é estimado que, aproximadamente, 1 a cada 25 pessoas no mundo tem, pelo menos, umas dessas IST (BASTOS, 2019).

A sífilis predomina em áreas urbanas e em grupo etário adultos jovens e sexualmente ativos. Não distingue de forma exuberante raça, no entanto, predomina em indivíduos desfavorecidos economicamente. Além disso, o comportamento sexual de risco, como inúmeros parceiros e limitado uso de preservativos sexuais, contribuem para a aquisição dessa IST. Outro dado significativo, atribui-se a relação intrínseca da sífilis com a infecção pelo HIV. Por compartilharem de fatores de riscos em comum, a sífilis torna-se importante elemento de suscetibilidade para transmissão e contágio da infecção pelo HIV. Por sua vez,

pessoas com a infecção pelo HIV podem ter o quadro clínico da sífilis alterado e maiores riscos de falha no tratamento (HU *et al*., 2020; SCHAFER; GOLDMAN, 2014).

O Número de casos notificados por sífilis nos Estados Unidos, de acordo com a análise do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de 2019, é próximo de 129.813, sendo encontrado todos estágios da sífilis e com 39.992 casos notificados de sífilis primária e secundária. Esses números elevados retratam uma preocupação para a saúde americana, visto que após a redução de casos no período de 2000 a 2001 os casos de sífilis voltaram a aumentar anualmente, tendo um crescimento de 11,2% no período de 2018 a 2019. O aumento incide em homens e mulheres, acometendo todas as regiões dos Estados Unidos. Apesar do grupo mais prevalente e acometido pela sífilis, desde de 2000, ser homens que fazem sexo com homem (HSH), o aumento da taxa de crescimento encontra-se em velocidade de progressão mais reduzida, tendo a taxa de casos estáveis durante 2018 e 2019. Por outro lado, ainda que as taxas de sífilis sejam menores em mulheres comparado aos dos homens, as taxas aumentaram significativamente nos últimos tempos, com aumento de 30,0% no período de 2018 a 2019 e 178,6% no período de 2015 a 2019 (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

No Brasil, é considerada uma doença de reemergente, assim como em outros países. Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, só em 2019, foram notificados no país pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 152.915 casos de sífilis adquirida, além de 61.127 casos de sífilis em gestantes, 24.130 casos de sífilis congênita, e 173 óbitos por sífilis congênita (BRASIL, 2020).

Dentre 783.544 casos de sífilis adquirida notificadas no Brasil, no período de 2010 a 2020, mais da metade ocorreram na região Sudeste, seguido pela região Sul, Nordeste, Centro-Oeste e em menor escala no Norte. Em relação ao gênero, no período de 2010 a 2019, dos casos de sífilis adquirida notificados, 58,9% foram mulheres e 41,1% ocorreram em homens. Das mulheres, a maior parte das notificações foram em gestante. Além disso, há uma tendência de maiores casos de sífilis adquirida na população adulto jovem, principalmente na faixa etária de 20 a 29 anos, seguido por aqueles que se encontram na faixa entre 30 a 39 anos. Em relação à escolaridade, dos casos de sífilis adquirida, no período entre 2011 a 2019, houve uma pequena redução no percentual de casos em pessoas sem escolaridade e indivíduos com ensino fundamental incompleto. Por outro lado, observa-se um aumento no percentual de casos em pessoas com ensino fundamental completo ou com médio completo (BRASIL, 2020).

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O agente etiológico responsável pela doença infecciosa sífilis é representado por uma bactéria gram-negativa, da ordem *Spirochaetales*, na qual existe três subespécies,

T. pallidum pallidum, T. pallidum carateum, T. pallidum pertenue e estas são causadoras das principais Treponematoses, exemplificada pela *Sífilis venérea, Pinta,* e *Bouba,* respectivamente. Tais Treponematoses tem como único hospedeiro os seres humanos. Morfologicamente, o *Treponema pallidum*, agente causador da sífilis, é caracterizado pelo formato helicoidal, com filamento axial responsável pelo movimento tipo saca-rolha. Externamente, é envolto por uma membrana denominada bainha, a qual é responsável pelo mecanismo de proteção bacteriano diante da resposta imunológica do hospedeiro. O mecanismo dessa proteção não é totalmente conhecido, mas acredita-se que seja pela limitada quantidade de proteínas bacterianas na superfície externa e, portanto, com mínima capacidade de desencadear resposta imunológica satisfatória (KUMAR *et al.*, 2010).

O período de incubação da sífilis, descrito pelo momento do contato inicial com o agente etiológico até o desenvolvimento das manifestações clínicas iniciais é, em média de, 21 dias, em um intervalo que pode variar de 10 a 90 dias. O local de desenvolvimento da lesão primária é o local do sítio de inoculação do treponema e ocorre, principalmente, em regiões de microabrasões dérmicas, mas também em mucosas íntegras. A disseminação pode ocorrer antes do aparecimento da lesão primária e seu mecanismo consiste na penetração do treponema em superfícies celulares da via sanguínea, com predomínio de células fagocíticas, e da via linfática desencadeando a infecção sistêmica. Tal disseminação é facilitada por mecanismos de motilidade e aderências do *T. pallidum*. (SCHAFER; GOLDMAN, 2014; JAMESON *et al.*, 2020)

O processo patogênico da lesão inicial ocorre por mecanismo de endarterite, acúmulo de células adventícias, infiltrado inflamatório e proliferação do endotélio vascular. As células predominantes no infiltrado inflamatório são exemplificadas por linfócitos T CD4+ e CD8+, células plasmáticas e monócitos. Em sequência ocorre obstrução do lúmen vascular com posterior evolução do processo inflamatório, desenvolvimento de fibrose e resolução da lesão inicial, denominada cancro. Lesões primárias da sífilis são ricas em treponemas e o sangue dos indivíduos nessas fases, período de incubação e lesão inicial, é altamente contagioso. A evolução de tal processo ocorre em um período de 4 a 6 semanas (SCHAFER; GOLDMAN, 2014; JAMESON *et al.*, 2020).

Células T, principalmente do tipo TH1, são responsáveis pela ativação dos macrófagos e, por consequente, destruição da bactéria e controle da infecção local e da lesão primária. Já a resposta humoral, marcada pela produção de anticorpos antitreponema específicos é insuficiente, não sendo capaz de controlar o processo infeccioso totalmente, devido mecanismos de proteção existentes na membrana externa do *T. pallidum* contra anticorpos. O resultado desse processo leva a formação de granulomas, ulceração, necrose tecidual e evolução para estágios tardios da sífilis (KUMAR et al, 2010).

Em lesões secundárias e tardias, ocorre um processo inflamatório crônico, do tipo granulomatoso, isto é, desenvolvimento de lesões com macrófagos envoltos por linfócitos.

O mecanismo de desenvolvimento dessas gomas sifilíticas ainda não é bem conhecido, mas acredita-se que envolva reações de hipersensibilidade ao limitado número de treponemas presentes no indivíduo sensibilizado. Lesões parenquimatosas, constitucionais e mucocutâneas da sífilis secundária ocorrem em um período de 6 a 12 semanas após a infecção. Em fases mais tardias, o *T. pallidum* pode invadir qualquer órgão, mas acomete principalmente sistema nervoso central e cardiovascular, além de acometimento hepático e renal por agressão de imunocomplexos (SCHAFER; GOLDMAN, 2014; GROSSMAN, 2016).

SINTOMATOLOGIA

A sífilis é caracterizada por manifestações clínicas de amplo espectro e de múltiplos estágios. Apresenta-se com períodos alternados de fases sintomáticas e períodos de latência. Divide-se em 2 estágios a progressão da doença: recente e tardia. A sífilis recente é descrita com período de até um ano após a infecção e compreende a sífilis primária, secundária e latente precoce. A sífilis tardia é definida com período a partir de um ano de evolução e consiste em sífilis latente tardia e sífilis terciária (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Sífilis primária

Estágio marcado pelo desenvolvimento da lesão de cancro duro ou protossifiloma. O cancro, rico em treponemas, tem morfologia inicial descrita como mácula que evolui para pápula e posteriormente para úlcera em um período de 1 semana. Caracteristicamente, a úlcera é indolor, com tamanho aproximadamente de 2 cm, única ou solitária, com bordas elevadas, endurecidas e delimitadas, de fundo limpo e com limitada secreção exsudativa. Os locais de desenvolvimento dessas lesões ocorrem em qualquer região de sítio de inoculação da bactéria, sendo mais frequente, em regiões da glande, corona, lábios, fourchette ou períneo. Não raro, pode ter localização extragenital como lábios, língua, dedos e outras áreas (BRASIL, 2020a; JAMESON *et al.*, 2020).

A adenopatia localizada e indolor acompanha a lesão primária, sendo mais frequente a linfadenopatia inguinal. Quadro atípico pode ser observado, com lesões múltiplas e dolorosas, quando há coinfecção, principalmente, bacterianas e com o vírus do herpes. A duração da lesão primária é variável e a remissão da lesão ocorre em 3 a 8 semanas, independente de intervenção e tratamento. O cancro duro primário, muitas vezes não é identificado pelos indivíduos, o que pode acarretar a progressão para o estágio secundário (O'BYRNE; MACPHERSON, 2019; BRASIL, 2020).

Sífilis secundária

A sífilis secundária apresenta-se com lesões mucocutâneas ou cutâneas. O

desenvolvimento dessas lesões secundárias aparece em torno de 6 semanas a 6 meses após desaparecimento da lesão primária. A morfologia da erupção é variável, podendo ser máculas ou pápulas, simétricas, de coloração branca ou acinzentada, muitas vezes sem associação com prurido e com apresentação generalizada. A sintomatologia é decorrente do processo bacteriano disseminado pelo organismo. De forma menos frequente, manifestações clínicas primárias podem ocorrer concomitantes (BRASIL, 2019; O'BYRNE; MACPHERSON, 2019)

Observa-se padrões variados de lesões secundárias. Manifestações precoces são descritas tipicamente como manchas eritematosas, discretas e denominadas roséolas, não pruriginosas, em regiões do tronco e extremidades, como palmoplantares. Em 10 a 15% dos pacientes há o desenvolvimento de lesões em mucosas superficiais com apresentação em placas, localizadas em regiões de mucosa oral ou anogenital. Posteriormente, aparecem pápulas evidentes, eritematosas, com hiperpigmentação acastanhada e com acometimento de todo tegumento. Com a evolução, desenvolvem-se lesões pápulo-hipertróficas, de coloração branco-acinzentado, chamados de condilomas planos, em regiões quentes e úmidas, como dobras e áreas anogenitais, sendo lesões altamente infecciosas (BRASIL, 2020; JAMESON *et al.*, 2020).

Sintomas sistêmicos gerais podem ser precedentes ou concomitantes às lesões secundárias e compreendem mal-estar, febre baixa, cefaleias, anorexia e perda de peso além de odinofagia. Acometimento de folículos pilosos podem resultar em alopécia em clareiras e madarose. A presença de micropoliadenopatia é frequente, com observação de gânglios epitrocleares. Sintomas oculares e neurológicas, como uveíte, alterações de pares de nervos cranianos, alterações de memória, sintomas meníngeos e isquêmicos podem ser manifestações da neurossífilis precoce e podem ocorrer, de forma menos frequente, na sífilis secundária. Hepatite, nefropatia, envolvimento gastrointestinal e artrite são complicações menos comuns. O quadro clínico da sífilis secundária, com ou sem tratamento, evoluem para resolução e quando não há intervenção clínica, a doença progride para o estágio de latência (O'BYRNE; MACPHERSON, 2019; JAMESON *et al.*, 2020).

Sífilis latente

Estágio definido como ausência de sinais e sintomas associado a sorologia positiva para sífilis. A confirmação diagnóstica é realizada pela positividade dos testes treponêmicos e não treponêmicos. A fase de latência é dividida em precoce e tardia. A primeira, caracteriza-se por infecção com duração de até 1 ano. Já a segunda, é definida pela presença da infecção por um período de 1 ano ou mais. Quando a sífilis é indeterminada, isto é, temporalidade desconhecida da infecção, pacientes devem ser categorizados e tratados como sífilis latente tardia (BRASIL, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Cerca de 25% dos indivíduos apresentam-se com manifestações da sífilis secundária

intercalada com o período assintomático nos dois primeiros anos. Devido a presença de sintomas denotar atividade e replicação bacteriana, a sífilis latente precoce, período pelo qual pode existir recorrência dos sintomas, pode ser infecciosa e infectante, enquanto que a sífilis latente tardia não é infecciosa e nem infectante, exceto para gestantes, as quais podem transmitir a infecção para o feto. A duração dessa fase é variável, podendo durar anos, e pacientes não tratados podem permanecer nessa fase ou progredir para a sífilis terciária (O'BYRNE; MACPHERSON, 2019).

Sífilis terciária

A probabilidade de desenvolvimento de lesões terciárias em pacientes não tratados é cerca de 25% e são observadas em 10 a 30 anos após a infecção. As manifestações podem ocorrer em qualquer órgão, mas acometem principalmente, o sistema neurológico (neurossífilis), cardiovascular e mucosas. O Sistema Nervoso Central pode ser acometido ao longo da história natural da sífilis, em qualquer estágio da doença, não sendo específico da sífilis terciária (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O acometimento neurológico inclui períodos assintomáticos, meningite sifilíticas, sífilis meningovascular, tabes dorsalis e paresia geral. A fase assintomática é encontrada em qualquer momento. Sinais meníngeos, alteração do estado mental, alterações de nervos cranianos, alterações auditivas e oftalmológicas e, menos frequente, sífilis meningovascular podem ser encontrados na sífilis secundária. Já as manifestações neurológicas da sífilis tardia, característica da sífilis terciária, apresentam-se com tabes dorsalis, paresia geral e sífilis meningovascular (SCHAFER; GOLDMAN, 2014).

O acometimento do sistema cardiovascular na sífilis terciária é caracterizado por desenvolvimento de aortite, estenose de coronárias e aneurismas aórticos desencadeados por endarterite obliterante da *vasa vasorum* dos grandes vasos (BRASIL, 2020).

O acometimento da pele pode ser descrito por gomas sifilíticas e são caracterizadas por lesões solitárias, granulomatosas, nodulares e tumorais em mucosas, ossos e outros tecidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Sífilis congênita

O quadro das manifestações clínicas é variável, sendo mais comum o desenvolvimento de períodos assintomáticos ou oligossintomáticos, no entanto, quadros sintomáticos também são observados. Manifestações e complicações, como óbito fetal no 2° ou 3° trimestre e partos prematuros ocorrem com frequência. Categoriza-se a sífilis congênita em precoce ou tardia de acordo com o surgimento da sintomatologia antes ou depois dos 2 anos de idade. O quadro clínico da sífilis precoce é descrito por lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia, rinite, laringite, linfadenopatia, osteocondrite, periostite, meningite, anemias, icterícias e febres. Já o quadro clínico da sífilis congênita tardia é caracterizado

por inflamações que acometem os olhos, orelhas e articulações, além alterações nas formações esqueléticas (BRASIL, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico é baseado na queixa sindrômica de apresentação de sinais e sintomas compatíveis com as manifestações da sífilis primária, secundária ou terciária somado ao histórico pessoal atual e antecedente de infecção do paciente. Para isso, a realização da anamnese é indispensável e deve ser pautada na investigação de informações como, último contato sexual, número de parceiros, hábitos e preferências sexuais, IST prévia, métodos anticoncepcionais, uso recente de antibióticos. O exame físico complementa e deve ser realizado tanto exame físico geral quanto exame físico dos órgãos genitais. O diagnóstico definitivo necessita de realização de testes laboratoriais (BRASIL 2020).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Testes laboratoriais são realizados na dependência do estágio da doença. Categoriza-se esses exames em testes diretos e testes imunológicos ou sorológicos. Exames diretos são direcionados para serem realizados nas fases sintomáticas, já os imunológicos podem ser aplicados nas fases sintomáticos e de latência (BRASIL 2020).

Exames diretos

É a detecção direta do agente T. pallidum em amostras que contenham material de lesões primárias e secundárias ou do material genético do agente etiológico. Microscopia de campo escuro: Identificação dos treponemas com visualização da morfologia e da motilidade. A análise exige equipamento com microscópio e condensador de campo escuro e deve ser realizada imediatamente após a coleta do material. É um exame operador-dependente. Considera-se o exame de maior especificidade em fases iniciais da sífilis. No entanto, é limitado quanto a sensibilidade e resultados negativos não exclui o diagnóstico de sífilis. Pesquisa direta com material corado: Identificação do agente etiológico a partir do uso de corantes e microscópio com fluorescência. A coleta do material é a mesma da microscopia de campo escuro. Pouco utilizado na prática clínica. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Exames sorológicos

Os exames imunológicos são categorizados em 2 grupos: treponêmicos e não treponêmicos. Dentre os Não Treponêmicos, os principais são o VDRL (*Venereal Diseases Research Laboratory*) e o RPR (*Rapid Plasma Reagin*). Esses testes são caracterizados por permitir a detecção de anticorpos anti-imunoglobulina M ou G (IgM e IgG) contra

componentes cardiolipínicos liberados por treponemas e por outras doenças, o que torna o teste inespecífico para sífilis. A reatividade desses testes indica atividade da infecção. São importantes para o diagnóstico e monitoramento do tratamento. Testes não treponêmicos são caracterizados quanto ao tipo, podendo ser quantitativos e/ou qualitativos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

A positividade do teste é dependente da produção de anticorpos e, com efeito, podem permanecer não reativos por um período de até quatros semanas após a lesão primária da sífilis. Resultados falsos-positivos ocorrem com frequência em consequência da produção desses anticorpos para outras doenças, como infecções virais, síndromes febris e determinadas doenças autoimunes crônicas, tendo, portanto, baixa especificidade para sífilis. Falsos negativos podem ocorrer quando há enorme produção de anticorpos, fenômeno denominado de prozona. A explicação para esse processo implica em mínima ou nenhuma reatividade em uma amostra não diluída por interferência de elevadas concentrações de anticorpos. A conduta para evitar tal fenômeno é realizar tanto amostras puras quanto diluídas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

A quantificação dos títulos permite aos testes não treponêmicos serem aplicados para monitoramento da resposta terapêutica. O declínio dos títulos é correlacionado com o tratamento precoce, o que contribui para que titulações baixas ou negativação dos exames sejam alcançadas quanto mais rápido for a intervenção clínica. Observa-se em estágios tardios da sífilis a titulação baixa. No entanto, em alguns indivíduos a reatividade de testes treponêmicos podem permanecer positivos com titulação baixa, mesmo que a sífilis tenha sido adequadamente tratada, característica pela qual é denominada cicatriz sorológica (BRASIL, 2019).

Os testes treponêmicos são caracterizados por testes sorológicos que identificam anticorpos específicos para antígenos da bactéria, T. pallidum e implicam contato dos indivíduos com os treponemas. Incluem os testes (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption – FTA-abs; Treponema pallidum Hemaglutination – T PHA; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA e variações; Micro-hemoaglutinação indireta – MHTP; Eletroquimioluminescente – EQL; e teste rápido. (BRASIL, 2019).

São testes altamente específicos para a sífilis e são os primeiros testes a positivar. Em geral, se tornam reativos dentro de 2 a 4 semanas após o cancro. A aplicabilidade desses testes é para confirmação da infecção após a positividade e reatividade de testes não treponêmico. A positividade dos testes treponêmicos, em maior parte dos infectados, permanecem por toda a vida, mesmo que tenha intervenção clínica. Em consequência dessa reatividade permanente, testes treponêmicos não são aplicados para avaliação da resposta terapêutica além de não distinguir infecção ativa da infecção previamente tratada (O'BYRNE; MACPHERSON, 2019).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às

Pessoas Com Infecções Sexualmente Transmissíveis, para o diagnóstico laboratorial da sífilis, devem ser utilizados:

- UM dos testes treponêmicos (Teste rápido ou FTA-Abs ou TPHA ou EQL ou Elisa); MAIS UM dos testes não treponêmicos (VDRL ou RPR).

A reatividade de qualquer teste treponêmico somado a reatividade de qualquer teste não treponêmico confirma o diagnóstico de sífilis. A ordem de realização fica a critério do serviço de saúde, mas orienta-se que a investigação seja iniciada por um teste treponêmico, de preferência, o teste rápido. A partir dos resultados dos testes realizados, a interpretação pode ser elencada.

TESTE TREPONÊMICO	TESTE NÃO TREPONÊMICO	INTERPRETAÇÃO
NÃO REAGENTE	NÃO REAGENTE	não há infecção ou infecção recente (janela imunológica).
REAGENTE	NÃO REAGENTE	Sífilis recente ou cicatriz sorológica* (curada) Realiza-se o terceiro teste, treponêmico, se reagente, confirma sífilis recente ou cicatriz sorológica.
NÃO REAGENTE	REAGENTE	Sífilis recente ou cicatriz sorológica* (curada) ou falso positivo. Realiza-se o terceiro teste, treponêmico. Se não reagente, considera como falso positivo e exclui sífilis.
REAGENTE	REAGENTE	Diagnóstico de sífilis. Pode ser sífilis recente e não tratada ou cicatriz sorológica.

QUADRO 9.1: TESTES LABORATORIAIS E INTERPRETAÇÃO

FONTE: BRASIL, 2020. *A cicatriz sorológica deve ser investigada a partir da história da exposição prévia, do tratamento documentado e de titulação baixa.

TRATAMENTO

O tratamento da sífilis consiste em antibioticoterapia devido seu agente etiológico ser bacteriano. O tratamento é iniciado imediatamente após o diagnóstico com dois testes positivos, sendo um treponêmico e outro não treponêmico. Condições especiais, como em gestantes, violência sexual, pacientes sem expectativa de seguimento, pacientes com sinais e sintomas de sífilis primaria ou secundaria além de pessoas sem diagnóstico prévio de sífilis e exposição, o tratamento pode ser realizado imediatamente após a reatividade de apenas um teste para sífilis, treponêmico ou não treponêmico (BRASIL, 2020).

Além disso, quando não há condições e possibilidades de realização de testes, indivíduos com suspeita e apresentando sintomatologia para sífilis primária ou secundária devem receber tratamento empírico. A primeira linha de tratamento e o antibiótico de escolha é a benzilpenicilina benzatina, via intramuscular (IM) para todos os pacientes, e a

única, com eficácia relatada para gestantes. A quantidade de doses depende dos estágios e de formas clínicas (BRASIL, 2020).

ESTÁGIOS	ESQUEMA TERAPÊUTICO	ALTERNATIVA (EXCETO PARA GESTANTES
Sífilis primária, secundária e latente recente	Benzilpenicilina benzatina, 2,4 milhões UI, via IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo).	Doxiciclina 100 mg, via oral, duas vezes ao dia, por 15 dias.
Sífilis latente tardia ou sífilis terciária	Benzilpenicilina benzatina em dose 2,4 milhões UI (1,2 milhões em cada glúteo), via IM, uma vez por semana, por 3 semanas.	Doxiciclina 100 mg, via oral, duas vezes ao dia, por 30 dias.
Neurossífilis	Penicilina G cristalina, dose de 18-24 milhões UI por dia, via EV. A dose total é administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias.	Ceftriaxona 2g, IV/dia por 10-14 dias.

QUADRO 9.2: TRATAMENTO DA SÍFILIS

FONTE: BRASIL, 2020.

NOTIFICAÇÃO, MONITORAMENTO E SEGUIMENTO

A sífilis é um agravo de notificação compulsória para os casos confirmados como sífilis adquirida ou em gestante. A notificação deve ser realizada em até 7 dias pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

Pacientes com sífilis devem ter acompanhamento médico em qualquer serviço de saúde, seja em rede pública ou privada. O seguimento de pacientes com sífilis consiste na realização de testes não treponêmicos, sendo mais comum o VDRL. Em gestantes, esses testes devem ser realizados mensalmente e no restante da população a cada 3 meses, por um período de até 12 meses, isto é, 3,6,9 e 12 meses. A resposta terapêutica eficiente e de sucesso é descrita por queda da titulação em duas diluições dos testes não treponêmicos em um período de até 6 meses para sífilis recente e queda na titulação em duas diluições em um período de até 12 meses para sífilis tardia. Por outro lado, a hipótese de reinfecção, reativação ou falha de tratamento deve ser elencada quando houver aumento da titulação em duas diluições ou mais; sinais e sintomas clínicos persistentes ou recorrência; e inexistência de queda da titulação em duas diluições em até 6 meses para sífilis primária e secundária ou em até 12 meses para sífilis tardia (BRASIL, 2020).

HEPATITE B

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA, MORFOLOGIA, REPLICAÇÃO VIRAL E VARIABILIDADE GENÉTICA

Estudos filogenéticos sugerem que o vírus da hepatite B (HBV) existe em humanos há, pelo menos, 33.600 anos, com a suposição de co-migração com populações humanas desde então (SUH *et al.,* 2013). O isolado viral mais antigo conhecido até então foi obtido através de uma biópsia laparoscópica hepática de uma criança coreana mumificada do século XVI (BAR-GAL *et al.,* 2012).

Em 1963, Blumberg e colaboradores pesquisaram por proteínas polimórficas séricas relacionadas a doenças em soros de pacientes hemofílicos que receberam transfusões. Esses foram testados para a presença de isoprecipitinas (desenvolvidas em indivíduos que realizam transfusões recorrentes) usando um painel de 24 soros de indivíduos normais, incluindo soros de populações estrangeiras. Dois dos soros de hemofilia formaram uma linha de precipitina claramente definida com um dos soros do painel (de um aborígene australiano) e identificaram um antígeno AUSTRÁLIA (denominado Au). Ainda que a relação entre esse antígeno com a hepatite estivesse inicialmente incerta. Através de um estudo minucioso de pacientes transfusionados associados à hepatite, Prince e sua equipe identificaram um antígeno (SH) presente no sangue desses pacientes durante o período de incubação da doença. Trabalhos posteriores demonstraram que os antígenos Au e SH eram idênticos e representavam o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) (PRINCE *et al.,* 1970).

O HBV é um membro da família *Hepadnaviridae*. São vírus preferencialmente hepatotróficos, com um DNA parcialmente dupla fita circular com cerca de 3200 bases. Dentro da família *Hepadnaviridae*, observa-se 2 gêneros: o gênero *Orthohepadnavirus*, reunindo os vírus que infectam os mamíferos; e o *Avihepadnavirus*, os quais infectam os pássaros. Todos os membros possuem uma estrutura e traços genômicos similares, tais como: a morfologia e tamanho do vírion; um envelope que rodeia o nucleocapsídeo, o qual contém DNA circular; espécie específico relativo e a capacidade de causar infecções agudas e persistentes com viremia e antigenemia (LOCARNINI *et al.,* 2013). É formado por um vírion pequeno e envelopado (também conhecido como partícula Dane) que consiste num envelope externo de lipoproteínas, o core antigênico ou a proteína viral do nucleocapsídeo e polimerase. Além do mais, o brotamento de proteínas de superfície do HBV nas membranas intracelulares pode formar e secretar partículas subvirais filamentosas, esféricas ou vazias de 20nm de diâmetro. Essas partículas não infecciosas são secretadas no sangue num excesso de 1000 a 1.000.000 de vezes sobre os vírions, dependendo da fase de infecção (GANEM & PRINCE, 2004) (FIGURA 10.1A).

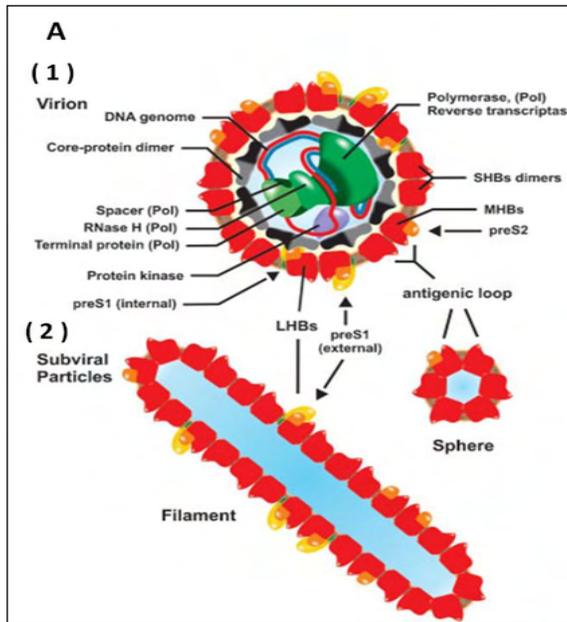



FIGURA 10.1A: Representação esquemática do vírus da hepatite B: a partícula infectante ou partícula Dane (1) e as partículas subvirais filamentosa e esférica (2). O vírion contém o genoma viral (DNA parcialmente fita dupla) associado à polimerase viral (representada em verde) e envolto pelo core viral. Esse é envelopado pelas proteínas de superfície: Proteína Large (identificado como LHB no esquema acima), a proteína Middle (MHB) e a proteína Small (SHB). O domínio S está presente em toda a superfície viral (dímeros em vermelho), a pré-S1 (amarelo) somente na proteína Large e a pré-S2 (laranja) nas proteínas Large e Middle. (adaptado de GLEBE & BREMER, 2013)

O genoma de 3,2 kb codifica sete proteínas em quatro fases abertas de leituras (*open reading frame* – ORF) sobrepostas. A sobreposição dessas ORFs aumenta a capacidade de síntese proteica em cerca de 50% do esperado para a totalidade do genoma do HBV (GANEM; PRINCE, 2004). Duas delas incluem mais de um códon de iniciação da fase a fim de permitir uma tradução diferenciada. O envelope viral consiste em 3 proteínas de membranas de superfície da hepatite B (HBsAg) com diferentes tamanhos denominadas S, M e L, todas codificadas pela ORF S. A menor delas é a proteína S, enquanto a proteína M é estendida pelo domínio preS2 usando um códon de iniciação à frente na mesma ORF. Para a maior forma da lipoproteína (proteína L, *large*), um domínio preS1 é adicionado aos códons anteriores da mesma maneira (BUSCH & THIMME, 2014). Essas proteínas possuem o mesmo códon terminal que fica ao final da região S.

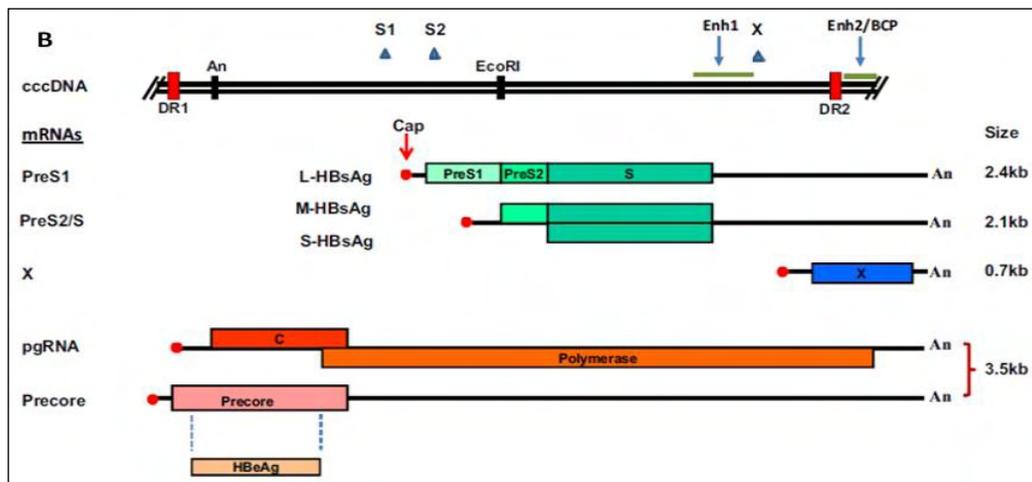



FIGURA 10.1B: Representação da ORF do vírus da hepatite B, a qual contém as proteínas codificantes, seus comprimentos e a região terminal num sinal comum de poliadenilação. Acima, observa-se o cccDNA com seus potenciadores (Enh1 e Enh2) e promotores envolvidos na síntese da transcrição (adaptado de KARAYIANNIS, 2017).

A expressão da proteína precore/core lidera a síntese e posterior processamento proteolítico de uma forma não-estrutural da proteína do core, o HBeAg. Apesar de não essencial no ciclo de replicação viral, o HBeAg é altamente importante para estabelecer a cronicidade viral. (GLEBE & BREMER, 2013; BUSCH & THIMME, 2014; KARAYIANNIS, 2017).

A terceira ORF contém o gene da polimerase que codifica uma enzima N-terminal, a transcriptase reversa e a RNase H. É a região específica que está envolvida na síntese de DNA e na encapsidação do RNA (URBAN *et al.,* 2010).

Finalmente, o gene X é responsável pela síntese de uma pequena proteína regulatória de 17kD (HBx) que é predominante na replicação *in vivo*.

É uma proteína com múltiplas funções, tais como transdução de sinais, ativação transcripcional, reparo de DNA e inibição da degradação proteica (LIANG, 2009). Esse gene atua como um transativador em condições experimentais e pode ativar fatores de transcrição e, assim, é implicada na ligação do minicromossoma de DNA circular de fita dupla covalentemente fechado (covalent closed circular DNA – cccDNA). (ZOULIM *et al.,* 1994; GANEM & PRINCE, 2004; GENG, 2015; SLAGLE & BOUCHARD, 2016; KARAYIANNIS, 2017).

O ciclo replicativo do HBV (FIGURA 10.2) pode ser dividido em 2 partes: a primeira parte é a ligação e a entrada do vírus, o transporte no citoplasma das partículas do core para o núcleo e o corte do genoma no poro nuclear, seguido pela formação do DNA circular de fita dupla covalentemente fechado (cccDNA) dentro do hepatócito infectado. A segunda

parte envolve a transcrição e a tradução dos genes específicos do vírus, encapsidação do RNA pregenômico, transcrição reversa, brotamento e secreção dos vírions e partículas subvirais (GANEM & PRINCE, 2004; GLEBE & BREMER, 2013).

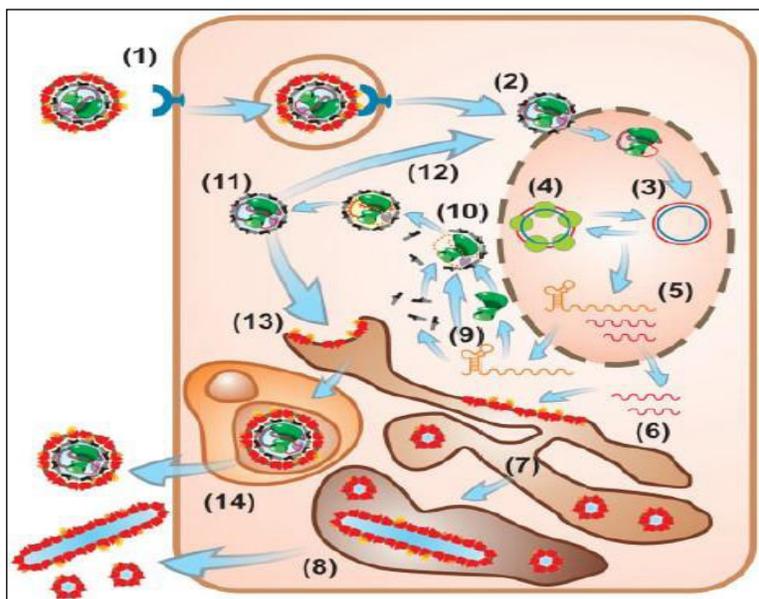



FIGURA 10.2: Representação esquemática do ciclo replicativo do HBV: (1) entrada do vírus na célula por endocitose; (2) núcleo capsídeo liberado encaminhado para o núcleo celular; (3) Conversão do genoma viral em cccDNA; (4) formação de complexos; (5) A partir do cccDNA epissomal, mRNAs pré-genômicos e subgenômicos são transcritos; (6) transferência para o citosol e tradução de RNAm da preS/S, (13) formando as proteínas de superfície; (7 e 8) e as partículas subvirais; (9) tradução do RNA pré-genômico traduzidos para proteínas do núcleo e polimerase necessárias para a replicação viral; (10) que montam partícula viral imatura; (12) Após a transcrição reversa e maturação do genoma, a partícula central madura é transportado para o núcleo e (14) secretado através de partículas multivesiculares (adaptado de GLEBE & BREMER, 2013).

Estudos de sequenciamento nucleotídicos do HBV caracterizaram dez genótipos (A – J), de acordo com características de distribuição geográfica, e mais de 30 subtipos distribuídos entre os genótipos já foram determinados até agora. A diferenciação entre eles ocorre no nível de nucleotídeos por mais de 8% ou 4% respectivamente (LIU & KAO, 2013).

GENÓTIPO	SUBTIPO
A	A1: África e Sul asiático
	A2: Europa e América do Norte
B	B1: Japão
	B2: Leste asiático
	B3: Indonésia, Filipinas e China
	B4: Vietnã e Camboja
	B5: Alaska
C	C1: Sul asiático
	C2: Leste asiático
	C3: Ilhas do Pacífico
	C4: Austrália (indígenas)
	C5: Filipinas
	C6 – C16: Indonésia e Papua Nova Guiné
D	D1: Oriente Médio, Ásia Central
	D2: Europa e Líbano
	D3: em todo mundo
	D4: Ilhas do Pacífico, populações do Ártico
	D5: Índia
	D6: África
E	Oeste e África Central
F	Sul e América Central, Alaska (indígenas)
G	França e Estados Unidos
H	América Central
I	Laos, Vietnã, China
J	Japão

TABELA 10.1: Distribuição geográfica dos genótipos e subtipos.

Adaptado de: LOCARNINI *et al.,* 2013; REVILL; *et al.,* 2020

EPIDEMIOLOGIA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 257 milhões de pessoas no mundo convivam com hepatite B crônica (definidos por portadores HBsAg positivos) em 2015. No ano seguinte, um pouco mais do que 10% das pessoas (cerca de 27 milhões de pessoas) sabiam da infecção, enquanto 4,5 milhões dos infectados diagnosticados encontravam-se em tratamento. Da população que convive com a hepatite B crônica, 68% pertencem às regiões Africanas e do Pacífico Ocidental. A forma crônica não tratada pode evoluir para cirrose ou carcinoma hepatocelular. De acordo com estimativas da OMS, em 2015, 887000 pessoas morreram de infecção crônica pelo mundo (TAN *et al.,* 2021).

No Brasil, no período de 10 anos (de 1999 a 2019), 248.000 pessoas foram notificadas

como casos confirmados, sendo as regiões Sudeste e Sul as com maiores registros. Entre os anos de 2009 e 2019, observa-se (FIGURA 10.3) que as taxas de detecção da infecção pelo vírus nas regiões Sul, Norte e Centro-Oeste foram superiores à taxa nacional e o Nordeste apresentou as menores taxas (BRASIL, 2020).

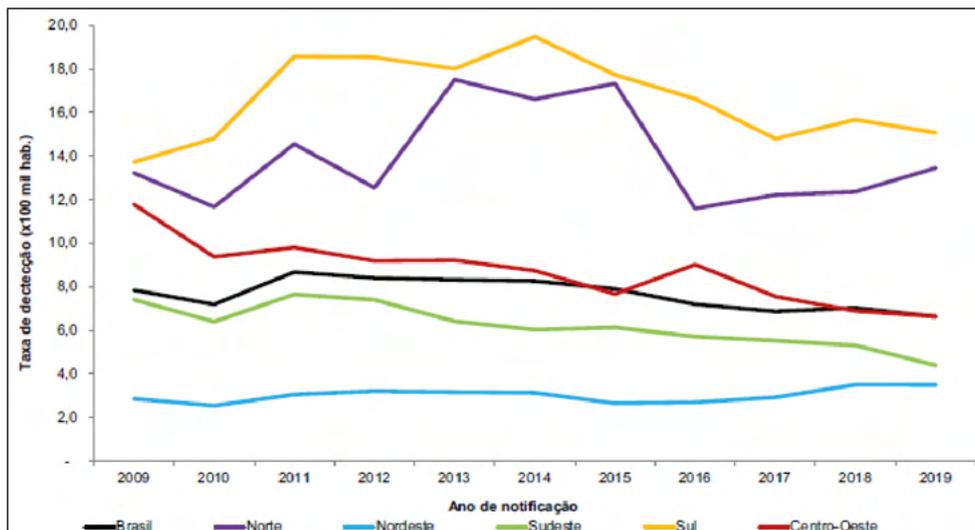



FIGURA 10.3: Taxa de detecção de hepatite B segundo região de residência e ano de notificação. Brasil, 2009 a 2019 (BRASIL, 2020).

Na observação da infecção segundo o gênero, nos casos registrados de 1999 a 2019, 60,2% dos indivíduos infectados pelo HBV eram homens de 25 a 49 anos. Entre as mulheres, os casos confirmados ocorreram em 52,9% entre aquelas na faixa etária entre 20 e 39 anos. De acordo com o Boletim Epidemiológico de 2020, nos casos do sexo masculino, a infecção ficou mais concentrada entre os indivíduos na faixa etária de 60 anos ou mais (15,6%) e entre os indivíduos de 35 a 39 anos (13,8%). Entre as mulheres, no mesmo ano, a maioria dos casos concentrou-se naquelas com 60 anos ou mais (13,3%) (BRASIL, 2020).

FISIOPATOLOGIA

A infecção aguda pode ser sintomática com características clínicas como icterícia, fadiga, náuseas, vômitos e dores abdominais. A taxa de infecção sintomática está associada à idade, sendo inferior a 10% em crianças e cerca de 50% em adultos (LANINI *et al.;* 2019). Entretanto, na maioria dos casos, pacientes infectados são principalmente assintomáticos, apesar dos altos títulos de viremia de aproximadamente 10^{10} vírions/ mL e uma taxa de infecção de 75 a 100% dos hepatócitos. O interessante é que o vírus não ativa a resposta

imune inata durante a fase inicial da infecção (BUSCH & THIMME, 2014). Essa fase ocorre entre 45 e 180 dias após a exposição ao HBV. A insuficiência hepática fulminante é rara, ocorrendo em até 1 – 4% dos casos, dependendo do histórico clínico do paciente. A infecção pelo HBV pode persistir após a infecção aguda e evoluir para uma infecção crônica.

A infecção crônica por hepatite B é um estado com alterações dinâmicas da doença. Parâmetros sorológicos e clínicos, como carga viral ou inflamação hepática, podem mudar com o tempo (BUSCH & THIMME, 2014). Existem diferenças marcantes na diversidade viral e um número de variantes clinicamente significantes associadas com as diferentes fases.

FASE IMUNOTOLERANTE: caracterizada pela positividade de HBeAg, altos níveis de replicação viral (refletido por altos níveis de HBV DNA), níveis normais ou baixos de aminotransferase (ALT), necroinflamação hepática leve ou ausente e ausência ou baixa progressão da fibrose. Nessa fase, a taxa de perda espontânea de HBeAg é muito baixa. É uma fase mais frequente e mais prolongada em sujeitos infectados verticalmente ou nos primeiros anos de vida. Por conta dos altos níveis de viremia, esses pacientes são altamente contagiosos (EASL, 2012).

FASE IMUNO REATIVA – HBeAg positivo: caracterizada pela positividade por HBeAg, nível relativamente baixo de replicação comparado à fase imunotolerante (como refletido por níveis mais baixos de HBV DNA), aumento ou flutuação dos níveis de ALT, necroinflamação moderada ou severa e progressão mais rápida comparada a fase anterior. Essa fase pode ocorrer após vários anos de tolerância imunológica e é mais frequente e/ou mais rapidamente atingido em sujeitos infectados durante a fase adulta. Isso pode durar de semanas a anos. Essa fase termina com a soroconversão para anti-HBe (EASL, 2012).

Fase de portador de HBV inativo: soroconversão de HBeAg para anti-HBe pode ocorrer. Fase caracterizada pela presença de níveis séricos bem baixos ou indetectáveis de HBV DNA e taxas de ALTs normalizadas. Para classificar o paciente como HBV inativo, é preciso acompanhá-lo por pelo menos 1 ano, apresentando níveis de ALT baixos (aproximadamente 40 UI/mL) a cada 3 ou 4 meses, da mesma forma que os níveis séricos de HBV DNA (abaixo de 2000UI/mL). Aqueles portadores que apresentam valores elevados de ALT e baixos níveis séricos de HBV DNA devem realizar biópsia hepática para avaliar o prejuízo hepático. Tem sido relatado que portadores de HBV inativos apresentam níveis séricos de HBsAg, podendo ser, ocasionalmente, detectado em pacientes crônicos também (EASL, 2012).

Fase HBeAg negativo Hepatite B crônico: pode acompanhar a soroconversão de HBeAg em anti-HBe na fase imuno reativa ou se desenvolver após anos do estado de portador inativo. É uma fase imunorreativa tardia da infecção crônica pelo HBV caracterizada pela reativação periódica com um padrão de níveis flutuantes de HBV DNA, ALTs e hepatite ativa (EASL, 2012).

Fase HBsAg negativa, caracterizada por apresentar HBsAg sérico negativo e anti-HBc positivo, pode ou não ter anti-HBs detectáveis. Caso a perda do HBsAg tenha ocorrido antes do início da cirrose, existe um risco mínimo de progressão da doença hepática. Esta fase pode estar associada à infecção oculta pelo HBV (HBV DNA detectável no fígado com nível baixo (<200 UI / ml) ou indetectável de HBV DNA no sangue), onde os pacientes crônicos apresentam-se em risco para carcinoma hepatocelular, independente do nível de lesão hepática (EASL, 2012).

A reativação da replicação pode ser observada em pacientes com infecção oculta pelo HBV, definida, em 2008, no Encontro de Especialista sobre Infecção Oculta pelo Vírus da Hepatite como "a presença de HBV DNA no fígado (com DNA viral detectável ou não no soro) de indivíduos reconhecidamente HBsAg negativo avaliados por testes disponíveis na atualidade." A base molecular da infecção oculta está relacionada à persistência de longa duração do cccDNA do HBV nos núcleos dos hepatócitos (RAIMONDO *et al.,* 2008).

A soroconversão para o anti-HBe é uma importante finalização nos ensaios clínicos para novas terapias antivirais e a pressão imunológica associada direcionam à seleção de variantes com importantes implicações clínicas (REVILL; *et al.;* 2020).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

O diagnóstico da infecção pelo HBV e sua doença associada é baseada numa gama de achados clínicos, bioquímicos, histológicos e sorológicos. Um número de antígenos virais e seus respectivos anticorpos podem ser detectados no soro após infecção pelo HBV e propor interpretação dos resultados é essencial para o diagnóstico correto das várias formas clínicas da infecção pelo HBV.

O HBV DNA seguido por um surgimento repentino de HBsAg e HBeAg são os primeiros marcadores virais detectados no soro. O HBsAg pode ser detectado logo entre a primeira e a segunda semana ou mais tardia entre 11 e 12 semanas após exposição viral e a sua persistência sendo um marcador de cronicidade. É o primeiro marcador de doença ativa. Seus anticorpos representam o marcador de imunidade em vacinados e/ ou infecção resolvida após exposição natural (LANINI *et al.;* 2019). Os níveis de HBsAg e a fonte de produção do HBsAg mudam as diferentes fases da hepatite B crônica. Na fase imunotolerante, as concentrações são altas, enquanto na fase de inatividade eles também são baixos. Os anticorpos contra o HBsAg (Anti-HBs) aumentam tardiamente durante a infecção, geralmente durante a recuperação ou convalescência depois da liberação do HBsAg. O anti-HBs persiste depois da recuperação, sendo o anticorpo associado com imunidade contra o HBV. Entretanto, entre 10% e 15% dos pacientes que se recuperam da hepatite B não desenvolvem anti-HBs detectável, possuindo somente anti-HBc como um marcador de infecção prévia. Por essa razão, testar anti-HBc é o meio mais confiável de

avaliação de infecção prévia pelo HBV. Entretanto, a testagem de anti-HBs é utilizada para avaliar a imunidade e a resposta vacinal ao HBV.

O HBeAg reflete replicação viral ativa, com a presença de altos níveis de infectividade. Dentro de algumas semanas do aparecimento dos marcadores virais, os níveis das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase – ALT e aspartato aminotransferase – AST) começam a aumentar e a icterícia pode aparecer. O HBeAg é, geralmente, eliminado cedo e o pico de doença clínica, onde o HBsAg e o HBV DNA geralmente persistem no soro durante os sintomas clínicos e são eliminados com a recuperação (LANINI *et al.;* 2019). O anticorpo ao HBeAg (anti-HBe) geralmente aparece após a eliminação do HBsAg, em geral no pico da doença clínica. Assim, a perda do HBeAg e o aparecimento do anti-HBe são marcadores sorológicos favoráveis durante a hepatite B aguda, indicando a início da recuperação.

Anticorpos em resposta ao HBV aumentam em diferentes padrões durante a hepatite B aguda. Anticorpos do core (anti-HBc) geralmente aparecem rapidamente antes do começo da doença clínica, inicialmente pelos anticorpos da classe de imunoglobulinas M (IgM), os quais decaem em título a medida em que o nível de IgG aumenta (LIANG, 2009). Ambos os anticorpos podem ser detectáveis por ensaios imunoenzimáticos (NGUYEN *et al.,* 2020). O anti-HBc reflete a exposição ao vírus com infecção ativa ou resolvida naturalmente (LANINI *et al.;* 2019).

O HBcrAg, antígeno da hepatite B relacionado ao núcleo (Hepatitis B core-related antigen), é um novo indicador que mede uma sequência de 149 aminoácidos comum ao HBeAg e ao HBcAg, assim como uma proteína pontual de 22kDa do precore. Através da metodologia de quimioluminescência, o HBcrAg é mensurado. Até o momento, vários estudos relataram que a concentração de HBcrAg se correlaciona fortemente com os níveis de DNA de HBV, independentemente do status de HBeAg (ROKUHARA; *et al.,* 2005; RYBICKA & BIELAWSKI, 2020).

Em pacientes com carcinoma hepatocelular (HCC), um resultado HBsAg negativo e um anti-HBc positivo podem indicar uma infecção por HBV ou uma infecção oculta pelo HBV. Pacientes que recebem uma potente imunossupressão e quimioterapia podem ter uma reativação da infecção oculta pelo HBV. A quantidade de HBV DNA detectável em pacientes com hepatite B oculta é geralmente de 200 IU/mL (NGUYEN *et al.,* 2020).

A quantificação do HBV DNA no sangue é recomendada para monitorar a terapia, para o diagnóstico de hepatite oculta (LANINI *et al.;* 2019) e revelar a atividade de replicação do vírus. A carga viral é detectável na fase inicial da infecção (1 mês depois da infecção pelo HBV) e aumenta até o nível de pico (mais de 10 cópias/mL) aproximadamente 3 meses após a exposição ao HBV e diminuição gradual na infecção crônica ou desaparece na recuperação da infecção pelo HBV. A principal técnica para identificar e quantificar o HBV DNA é reação em cadeia da polimerase (PCR). A PCR em tempo real pode detectar uma ampla faixa dinâmica de carga viral (baixa variação: 10 – 15 UI/mL; alta variação: 10^7

– 10^8 UI/mL (SONG & KIM, 2016).

Aumento dos níveis de alanina transaminase indica inflamação hepática ativa (LANINI *et al.;* 2019). Concentrações de alanina aminotransferase (ALT) geralmente estão correlacionadas com inflamação hepática em pacientes crônicos. O valor de corte de detecção dessa enzima deveria ser abaixo de 30 UI/L em homens e 19 UI/L em mulheres, assim como o limite superior normal variando de 40 a 70 UI/L estão relacionados à cirrose e às mortes relacionadas ao fígado. Entretanto, o guia atualizado da AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases – Associação Americana para Estudos das Doenças Hepáticas) sugere que o valor de corte seja de 35 UI/L para homens e 25 UI/L para mulheres (LANINI *et al.;* 2019).

TRATAMENTO

A supressão da replicação viral e da inflamação hepática é objetivo da terapia antiviral, para diminuir dessa maneira a progressão da cirrose e do carcinoma hepatocelular. Hepatite B aguda severa pode ser tratada com análogos de nucleotídeos. Longos períodos de administração dos análogos de de nucleotídeos com alta barreira a resistência (como o Entecavir, Tenofovir Disoproxil ou Tenofovir Alafenamide) representam o tratamento da escolha por pacientes com hepatite B crônica. O Tratamento com α-Interferon Peguilado também pode ser considerado na hepatite B crônica leve a moderada. A terapia é indicada se existem evidências de significativa replicação viral a elevada presença de enzimas hepáticas ou significante fibrose hepática. Outras indicações de terapia incluem a prevenção vertical com alta viremia e a reativação viral e crises em pacientes requerendo quimioterapia e imunossupressão. A vacinação é a intervenção mais efetiva para controlar a hepatite B mundialmente (MIKULSKA *et al.;* 2018, LANINI *et al.;* 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

HEPATITE C

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA E MORFOLOGIA VIRAL

Com as descobertas do vírus da hepatite B por Blumberg e colaboradores em 1963 e, na década de 70, o vírus da hepatite A por Feinstone e colaboradores, notava-se que os casos de hepatite associada à transfusão não tinham correlação com os vírus acima. Esta doença hepática era tratada como hepatite não A e não B (NANBH). Na época, as grandes transfusões eram realizadas com pacientes pagos e não com voluntariado, observando uma incidência NANBH pós-transfusão (ptNANBH) alta (HOLLINGER *et al*., 1980). A percepção inicial era de que se tratava de uma infecção menor, pois não havia morbidade significativa na fase aguda, porém, gradativamente, essa forma de infecção hepática permanecia numa condição crônica, caminhando lentamente para uma hepatite crônica e cirrose hepática, que poderia levar para uma doença hepática em estágio terminal e carcinoma hepatocelular. Apesar de mais de uma década de pesquisa, o agente (ou agentes) responsáveis por esta NANBH permanece não identificado, mesmo com evidências de que um agente da NANBH transmitido pelo sangue pode ser um pequeno vírus envelopado, facilmente transmissível aos chimpanzés. Um grande impedimento para o progresso nos estudos desse vírus foi a limitação nos métodos imunológicos convencionais que falharam consistentemente em identificar anticorpos e antígenos virais específicos. E somente em 1989, chegaram na identificação de um vírus com menos de 80 nm de diâmetro, apresentando sensibilidade a solventes orgânicos e parecendo ter um envelope feito de lipídio essencial. Esse vírus foi denominado vírus da hepatite C (CHOO *et al.,* 1989; HOUGHTON, M. 2019).

O vírus da hepatite C (HCV) é um representante do gênero Hepacivirus C, da família *Flaviviridae*. É um vírus envelopado que possui um genoma de RNA fita simples polaridade positiva. Seu genoma é composto de 9600 nucleotídeos aproximadamente e codifica uma única fase aberta de leitura de 3010 aminoácidos. (TSUKIYAMA-KOHARA,K; KOHARA, 2017; LANINI *et al.;* 2019). A tradução da proteína tem seu início no sítio de entrada ribossomal interno da região 5’ não traduzida (UTR) e codifica uma poliproteína que passa por processos proteolíticos celulares e virais gerando 10 proteínas virais com características distintas.

As proteínas estruturais compreendem o core e o envelope, onde a proteína do core é a proteína do nucleocapsídeo viral. As glicoproteínas de envelope E1 e E2 são glicosiladas e circundam o capsídeo viral. O envelope viral é alvo por pressão de seleção de anticorpos neutralizantes de vírus com grande variação sequencial, o que pode tornar a resposta ineficiente e proporcionar a permanência do HCV no organismo. A proteína p7, pequeno canal iônico que está no retículo endoplasmático junto a região do envelope, é necessária para montagem e liberação viral. (KIM & CHANG, 2017; LANINI *et al.;* 2019).

Aquelas glicoproteínas processadas por proteases virais gerarão as proteínas não

estruturais (KIM & CHANG, 2017). NS2 é a autoprotease viral que desempenha um papel fundamental na montagem viral, mediando a clivagem entre NS2 e NS3. A proteína NS3 é codificante da serina protease de HCV N-terminal e C-terminal RNA helicase-NTPase. A protease NS3 desempenha um importante papel no processamento de clivagem e junção da NS3 em 4 locais: entre NS3 / 4A, NS4A / 4B, NS4B / NS5A, NS5A / NS5B. Ela também cliva o TRIF (Interferon β indutor com domínio TRI) de proteína adaptadora de TLR3 e a proteína de sinalização antiviral mitocondrial MAVS (o que determina o bloqueio da via de indução de IFN tipo I celular). NS4A, localizada dentro do retículo endoplasmático, forma um complexo estável com NS3 e é um cofator para a protease NS3. O papel do NS4B não é bem compreendido, embora seja conhecido por induzir a formação de teia membranosa, desempenhando um papel importante na montagem das partículas virais. NS5A é uma metaloproteína de ligação de zinco dimérica que se liga ao RNA viral e vários fatores do hospedeiro com estreita proximidade com o núcleo de HCV e gotículas de lipídios. Está ligada ao retículo endoplasmático e desempenha um papel na replicação viral por meio da modulação das vias de sinalização celular e da resposta do interferon. Finalmente, NS5B é a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), que é alvo da terapia antiviral assim como a proteína NS5A (FIGURA 11.1). A partícula infecciosa do HCV compreende o RNA viral, o capsídeo e as glicoproteínas do envelope (E1 e E2) e tem formato esférico com 50–60 nm de diâmetro (KIM & CHANG, 2017; LANINI *et al.;* 2019; RABAAN *et al.,* 2020).

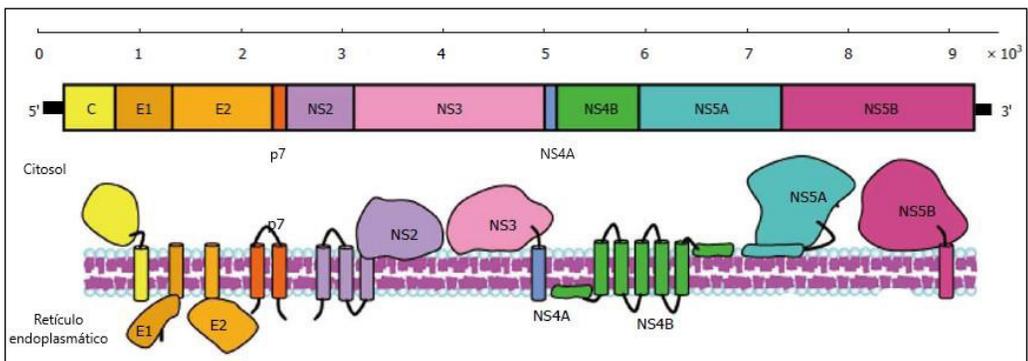



FIGURA 11.1: Representação esquemática do genoma do vírus da hepatite C. (adaptado de PRECIATO *et al.,* 2014)

O ciclo replicativo do HCV começa com ligação das proteínas do envelope E1 / E2 a receptores celulares, incluindo CD-81 e o SRB-1 (*scavenger receptor B-1* – receptor capturador B-1) (FIGURA 11.2). O nucleocapsídeo entra no citoplasma e é desmontado para liberar o genoma viral. O RNA viral é diretamente traduzido em uma única poliproteína, que é subsequentemente clivada por proteases (incluindo a peptidase de peptídeo sinal do hospedeiro e as proteases virais) para produzir as proteínas estruturais e não estruturais. A

replicação do genoma do HCV requer as proteínas NS3 / 4A, NS4B, NS5A e NS5B e ocorre em compartimentos membranosos induzidos por proteínas virais, particularmente NS4B. Dentro desses complexos de replicação, o RNA de fita positiva viral é utilizado como molde para RNA fita negativa. A fita negativa pode então ser copiada para produzir novas fitas positivas de RNA. Dentro das células infectadas, fitas de RNA positivas são encontradas em excesso de fitas negativas, normalmente em uma proporção de 10:1. As fitas positivas recém-sintetizadas podem ser usadas para tradução adicional e replicação do genoma ou para a montagem de novos vírions. A encapsidação do genoma de RNA pode ser facilitada pela proteína NS5A e pela proteína do núcleo que se associa a gotículas de lipídios dentro da célula. Os nucleocapsídeos podem então adquirir um envelope contendo E1 / E2 e ser secretados pela célula, completando o ciclo de replicação. Recentemente, partículas subvirais de HCV compostas predominantemente de lipídios do hospedeiro e proteínas do envelope viral tornaram-se comuns na circulação de pacientes com HCV. Partículas de HCV subvirais circulantes podem representar um mecanismo para evitar a resposta imune do hospedeiro. Finalmente, é importante notar que a replicação do HCV não envolve um intermediário de DNA, ocorre inteiramente no citoplasma e não estabelece uma forma de longa permanência do genoma viral (DELANEY IV, 2013).

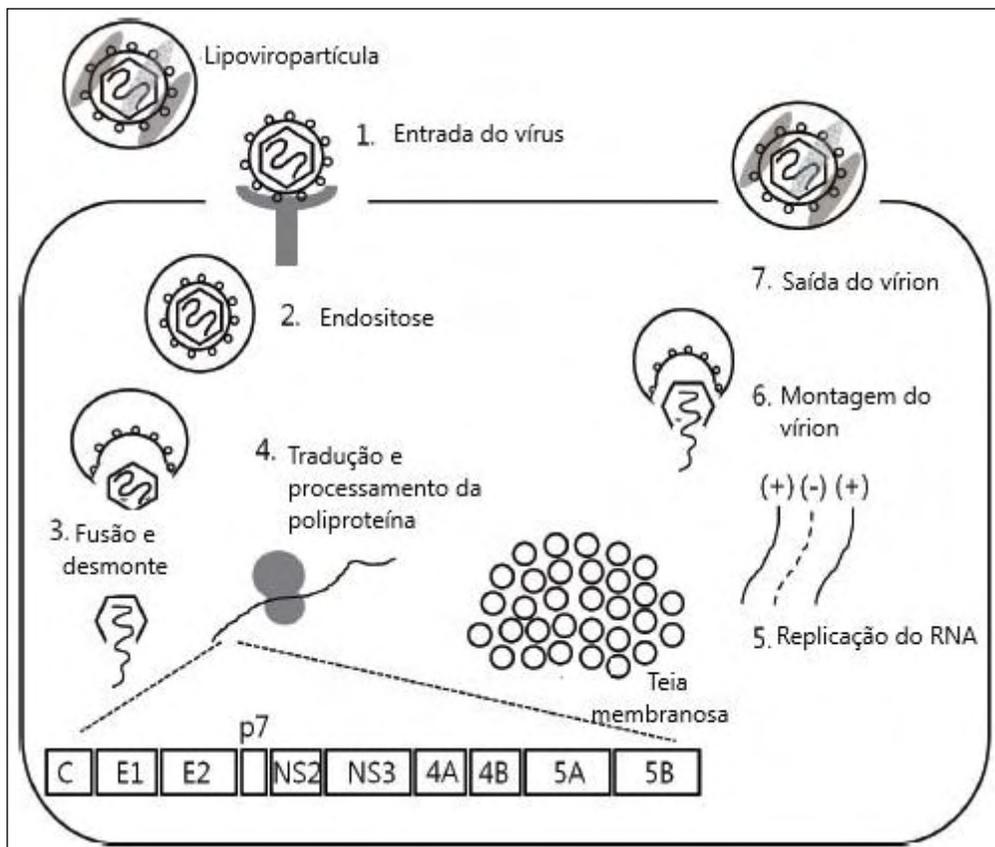



FIGURA 11.2: Representação esquemática do ciclo de vida do HCV. 1: entrada do vírus no hepatócito; 2: endocitose; 3: fusão e desmonte do nucleocapsídeo; 4: tradução e processamento da poliproteína; 5: Replicação do RNA; 6: montagem do vírion; 7: liberação do vírion. (adaptado de KIM & CHANG, 2017)

Existem oito genótipos de HCV conhecidos e 67 subtipos confirmados. A diversidade genética entre os genótipos de HCV é de cerca de 30%, enquanto os subtipos diferem em cerca de 15%. Os genótipos do HCV apresentam uma distribuição característica em diferentes regiões geográficas (TABELA 11.1). (PRECIADO *et al.* 2014; TSUKIYAMA-KOHARA; KOHARA, 2017; LANINI *et al.;* 2019). O genótipo 1 é o mais prevalente globalmente, seguido por genótipo 3, genótipo 4, genótipo 2 e genótipo 5 e 6 (TSUKIYAMA-KOHARA; KOHARA, 2017; RABAAN *et al.,* 2020). O genótipo 7 foi encontrado em apenas alguns indivíduos da África Central (MURPHY *et al.,* 2015) e o genótipo 8 foi relatado no povo Punjabi que vive no Canadá (LANINI *et al.,* 2019).

A infecção por todos os genótipos depende da ação de uma variedade de proteínas virais estruturais e não estruturais interagindo com proteínas do hospedeiro. A variabilidade na frequência do genótipo complica a tarefa de projetar vacinas anti-HCV eficazes com uso universal potencial (RABAAN *et al.,* 2020).

Prevalência relativa de genótipos de HCV	GT 1	GT 2	GT 3	GT 4	GT 5	GT 6
América do Norte	75,5%	10,2%	10,6%	1,7%	0,1%	-
Europa	64,4%	5,5%	25,5%	37,0%	0,1%	0,1%
Ásia	46,6%	18,6%	22,4%	1,0%	0,1%	7,0%
África	26,3%	23,7%	6,3%	28,2%	12,2%	-
Oriente Médio/ Norte da África	27,3%	0,8%	6,3%	65,3%	0,3%	-
Austrália	55,0%	6,5%	36,0%	1,2%	-	1,3%

TABELA 11.1: Distribuição geográfica dos genótipos do HCV

Tabela adaptada de RABAAN *et al.,* 2020

EPIDEMIOLOGIA E ROTAS DE TRANSMISSÃO

A hepatite C é transmitida por via sanguínea, seja por contato direto (como nas transfusões sanguíneas) ou indireto (por meio de material contaminado, tais como injeções compartilhadas ou não descontaminadas, instrumentos médico-hospitalares, odontológicos e de tatuagem utilizados em procedimentos não desinfectados). A transmissão perinatal ocorre em cerca de 3% a 10% das crianças nascidas de mães infectadas com HCV. A transmissão ocorre principalmente durante o parto e depende da carga viral da mãe durante o terceiro trimestre da gravidez. (LANINI *et al.;* 2019; ROUDOT-THORAVAL, F; 2021).

A hepatite C é um problema de saúde global, com uma estimativa de 71,1 milhões de indivíduos cronicamente infectados em todo o mundo, representando 1% (intervalo de incerteza de 95%: 0,8-1,1) da população. Como já dito anteriormente com relação aos genótipos, a infecção afeta todas as regiões com grandes diferenças entre os países e mesmo dentro deles (ROUDOT-THORAVAL, F; 2021).

No Brasil, de acordo com os dados do Ministério da Saúde, de 1999 a 2019, 673.389 casos de hepatites virais foram confirmados. Destes, cerca de 384.300 casos de hepatite C com pelo menos um dos marcadores – anti- HCV ou HCV-RNA - reagente foram notificados. Considerando que 186.019 casos foram anti-HCV e HCV-RNA reagentes, cerca de 60% deles estavam concentrados na região Sudeste; 26,7% no Sul; 8,6% no Nordeste, 3,7% no Centro-Oeste e 3,3% no Norte. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

FISIOPATOLOGIA

Cerca de 85% dos portadores do HCV evoluem para a forma crônica da infecção. Na infecção crônica, a replicação viral persiste no fígado e provavelmente em outros tecidos do corpo, mesmo após o aparecimento de anticorpos específicos. Aproximadamente, 3% dos pacientes com cirrose desenvolvem câncer de fígado a cada ano. Uma vez a cirrose instalada, há um risco de 3% a 6% de descompensação hepática. No geral, apenas uma

fração dos pacientes (talvez 30% ao longo da vida) desenvolve cirrose ou suas sequelas. Os fatores de risco para progressão incluem sexo masculino, duração da infecção, abuso concomitante de álcool e doença hepática gordurosa não-alcoólica (NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease) (LANINI *et al.,* 2019; MAYBERRY; LEE; 2019; SANTOS *et al.,* 2008).

Daqueles que desenvolvem a forma aguda da infecção, aproximadamente em 15% observa-se a eliminação natural do vírus (o chamado *clearance viral*). Os indivíduos infectados quando apresentam sintomas na forma aguda, raramente são associados com a hepatite C: manifestações como dor, anorexia, prostração, náuseas ou vômitos em geral aparecem antes dos sintomas clássicos de hepatite (como por exemplo icterícia, colúria e acolia fecal) (LANINI *et al.;* 2019; SANTOS *et al.,* 2008).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

O diagnóstico da infecção pelo HCV é realizado pela combinação de duas bases diagnósticas: os testes sorológicos (para pesquisa de anticorpos) e os ensaios moleculares (para identificar o genoma viral).

Os anticorpos do tipo IgG (IgG anti-HCV) são anticorpos marcadores de longa duração e aparecem cerca de 12 semanas após a infecção. De acordo com a Sociedade Americana para Estudo do Fígado (AASLD), recomenda-se a utilização de um teste de triagem devidamente aprovado (de uso laboratorial ou ambulatorial, desde que as sensibilidade e especificidade sejam similares). Quando a pesquisa por anticorpos é positiva, indica uma infecção ativa pelo HCV, uma infecção passada ou, raramente, um resultado falso-positivo (especialmente em populações tais como doadores de sangue) (LANINI *et al.;* 2019; GUIA AASLD, 2020). De acordo com o Manual Técnico do Ministério da Saúde (2018), nas investigações iniciais realizadas nos serviços de saúde e assistência, utiliza-se o teste rápido para detectar o anti-HCV em amostras obtidas preferencialmente por punção digital (FIGURA 11.3). O resultado reagente na detecção de anti-HCV indica um contato prévio com o vírus, havendo a necessidade de uma complementação diagnóstica através de testes moleculares ou de antígenos. Nos casos de resultados não reagentes, caso ainda exista a suspeita da infecção, recomenda-se uma nova testagem após 30 dias.

A pesquisa do RNA do HCV é fundamental para diagnóstico da infecção ativa e empregado para monitoramento na terapia antiviral. Indivíduos imunocomprometidos e aqueles com possível exposição ao HCV nos 6 meses anteriores podem ser anti-HCV negativos devido a soroconversão tardia ou estar no período de janela de soroconversão. Indivíduos com um teste reativo de anticorpos para o HCV e um teste negativo (não detectado) para o RNA do HCV e devem ser informados de que não possuem evidências de infecção ativa para o vírus (GUIA AASLD, 2020). De acordo com a FIGURA 11.4, emprega-se um imunoensaio para detectar o anticorpo contra o HCV e um teste de detecção direta

do HCV como teste complementar (teste molecular para detectar o RNA viral) usados em sequência (MANUAL TÉCNICO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

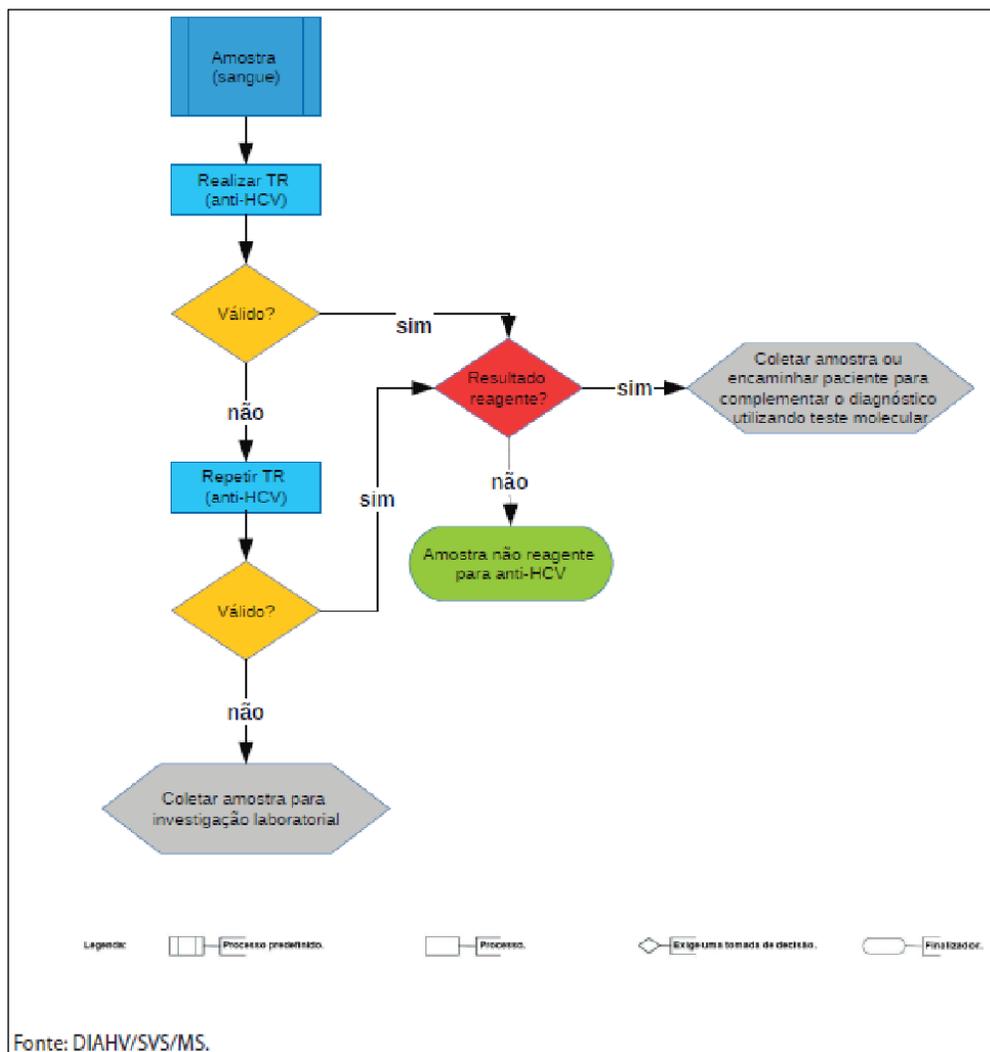



FIGURA 11.3: Fluxograma de investigação inicial da infecção pelo HCV através de testes rápidos.

O teste quantitativo de RNA do HCV é recomendado antes de iniciar a terapia antiviral para determinar a viremia basal (carga viral). Com o advento dos regimes pangenotípicos DAA (*Direct Acting Antiviral* – Antivirais de Ação Direta), a genotipagem do HCV não é mais universalmente necessária antes do início do tratamento. A genotipagem de pré-tratamento é recomendada para pessoas com falha anterior no tratamento do HCV

devido à seleção e duração do regime de DAA, divergindo do genótipo. A genotipagem pré-tratamento não é necessária para pacientes virgens de tratamento sem cirrose ou se um regime pangenotípico for usado (GUIA AASLD, 2020).

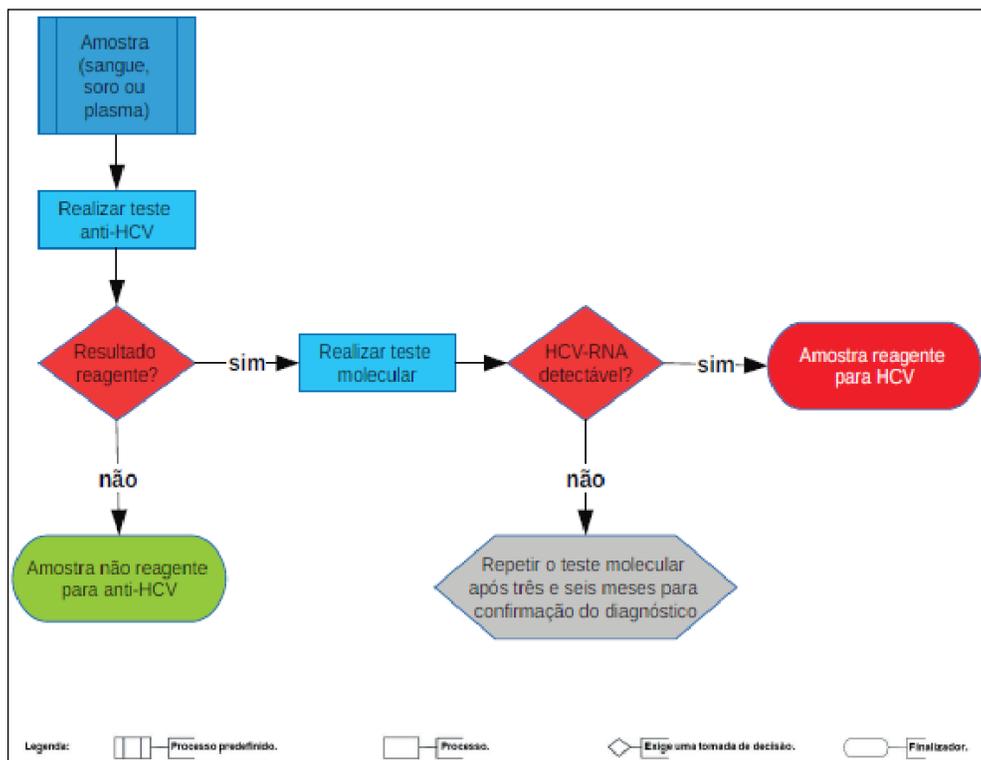



Figura 11.4: Fluxograma de diagnóstico da infecção pelo HCV através de testes de imunoensaio e moleculares (Fonte: DIAHV/ SVS/ MS)

TRATAMENTO

Em geral, os regimes de antivirais de ação direta (DAAs) são bem sucedidos na cura da infecção por HCV em mais de 95% das pessoas tratadas. O desenvolvimento de regimes pangenotípicos co-formulados que requerem durações de tratamento relativamente curtas simplificou muito a administração da terapia antiviral para o HCV (GUIA AASLD, 2020).

Nas últimas duas décadas, o único tratamento padrão para pacientes com infecção por HCV é Peg-Interferon mais Ribavirina (PegIFN / RBV) de 24 a 72 semanas, mas apenas um número limitado de pacientes podia atingir uma resposta virológica sustentada (*sustained virological response* – SVR) que consistia em não detectar o RNA do HCV no soro 12 semanas após o término do tratamento. Este tratamento poderia causar muitos efeitos adversos em mais de 10% dos pacientes durante e após o tratamento tais como

depressão e anemia hemolítica. Com os medicamentos DAA, a taxa de cura da hepatite C crônica aumentou até mesmo em pacientes com cirrose hepática (ZENG *et al.,* 2020).

Os DAAs podem atuar na inibição de protease (NS3) e outras proteínas não estruturais como NS5A e NS5B (FIGURA 11.5 e TABELA 11.2) (MAYBERRY, & LEE; 2019).

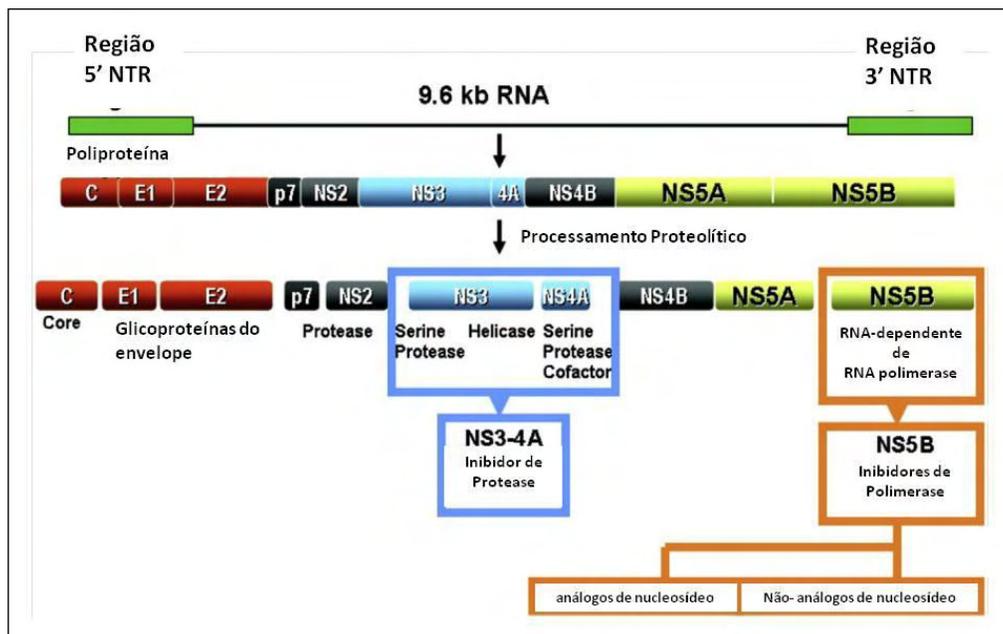



FIGURA 11.5: Esquema da estrutura do HCV com os pontos de ação dos DAAs (Adaptado de MAYBERRY, & LEE; 2019).

Embora DAA apresente uma alta SVR para pacientes infectados com HCV com os seis principais genótipos (pacientes HCV genótipo 3 têm uma SVR ligeiramente menor), ainda enfrenta o desafio de resistência aos medicamentos, especialmente substituições associadas à resistência (*resistance-associated substitutions* – RASs), que é a principal razão do insucesso do tratamento. A resistência aos medicamentos é um problema intrínseco e inevitável na terapia antiviral devido à alta adaptabilidade do HCV e à falha em manter uma alta pressão de inibição, e o surgimento de RASs reduzirá a taxa de cura do medicamento (ZENG *et al.,* 2020).

	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Sofosbuvir/ Velpatasvir	Elbasvir/ Grazoprevir	Pibrentasir/ Glecaprevir	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir
Meio de ação	NS5B + NS5A	NS5B + NS5A	NS5A + Inibidor de protease	NS5A + Inibidor de protease	NS5B + NS5A + Inibidor de protease
Cobertura Genotípica	1,4,5,6,	1,2,3, 4,5,6	1,4	1,2,3, 4,5,6	1,2,3, 4,5,6
Dosagem	1x ao dia	1x ao dia	1x ao dia	1x ao dia	1x ao dia

TABELA 11.2: Principais opções de tratamento para Hepatite C disponível atualmente

SEÇÃO III: INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

COVID-19

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA

Os coronavírus (CoV) foram descobertos nos anos 1960 e foram assim chamados devido às espículas na sua superfície, as quais apresentam similaridade à uma coroa (do latim corona). Foram identificadas na época seis espécies de coronavírus capazes de gerar doenças em seres humanos: quatro deles são capazes de gerar sintomas similares ao resfriado e outros dois, de origem zoonótica, são mais graves e geram infecções com alto impacto na saúde pública devido a sua letalidade (CUI; LI; SHI, 2019).

Esses dois supracitados tratam-se de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Em 2003, em Hong Kong, na China, houve um surto de SARS com letalidade de cerca de 10% e em 2012, na Arábia Saudita, houve um surto da Síndrome MERS com letalidade de 30% (SILVA *et al*., 2021).

No final de 2019, foi identificada na cidade de Wuhan na China, uma pneumonia viral com manifestações e origem até então desconhecidas. Descobriu-se que a doença possuía alta transmissibilidade e variação de casos leves a severos, muitas vezes manifestando a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). O quadro de SARS era de evolução rápida e exigia hospitalização, muitas vezes em unidades de terapia intensiva, sendo esta a característica mais marcante entre os pacientes mais graves (SCHETT; STICHERLING; NEURATH, 2020; YUEN *et al.,* 2020).

O vírus foi então identificado como SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) e a doença causada por ele foi intitulada COVID-19 (Coronavírus Disease-2019) pela WHO em fevereiro de 2020. A WHO havia declarado, um mês antes de dar este nome, emergência em saúde pública e em março de 2020 declarou pandemia. Por meio de um hospedeiro intermediário, acredita-se que o pangolim, o SARS-CoV-2 conseguiu se adaptar e infectar humanos, por meio de diversas mutações genéticas ao saltar de um hospedeiro a outro (GORBALENYA *et al*., 2020; LAM *et al.,* 2020; LU *et al*., 2020).

Atualmente sabe-se que o grupo dos coronavírus é composto por 39 espécies, 27 subgêneros, 5 gêneros e 2 famílias, as quais se encontra a família *Coronaviridae*, subordem *Cornidovirineae*, ordem *Nidovirales* e reino *Riboviria* (GORBALENYA *et al*., 2020; WU *et al*., 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples, envelopado, com diâmetro que varia de 60 a 140 nm, com as proteínas de superfície Spike (S) variando de 9 a 12 nm, responsável pela fixação às células do hospedeiro. A análise genômica demonstrou que o SARS-CoV2 está no mesmo lado que o MERS-CoV e o SARS-CoV e compartilha uma sequência altamente homológica com o SARS-CoV. Além disso, apresenta alta

patogenicidade, consegue infectar humanos e outros mamíferos, como cães e gatos, podendo desenvolver diferentes quadros e manifestações clínicas em humanos, como doenças respiratórias, gastrointestinais e neurológicas (GOLDSMITH *et al*., 2004; WIERSINGA *et al*., 2020).

EPIDEMIOLOGIA

Segundo a Organização Mundial de Saúde em seu relatório semanal referente a 12-18 de julho de 2021, o número de novos casos de COVID-19 superou a marca de 3.4 milhões, o que representa um aumento de 12% em relação à semana anterior. Foi evidenciado um aumento na incidência de casos para o mesmo período, com uma média de 490.000 reportados a cada dia. Até 18 de julho de 2021, mais de 190 milhões de casos já haviam sido diagnosticados ao redor do mundo, fazendo com que a pandemia atingisse mais de 4 milhões de mortes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

A Europa e as Américas são os continentes mais afetados, ambos com alta incidência de 95 novos casos a cada 100 mil habitantes e chegando a 2.2 e 0.8 novas mortes por 100 mil habitantes, respectivamente. A vacinação da população é crucial para minimizar a progressão da pandemia, o aumento de novos casos continua devido à baixa cobertura vacinal, a aglomerações, ao não cumprimento das medidas de proteção, assim como o surgimento de novas variantes (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2021).

Com a evolução dos padrões de transmissão do SARS-CoV-2 e cada vez mais pessoas suscetíveis, o vírus sofre mais mutações e assim as novas variantes emergem mais patogênicas e podem apresentar propriedades que ameaçam a eficácias das vacinas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Até julho de 2021 já haviam se passado mais de 18 meses de pandemia de COVID-19, demonstrando que o mundo precisa de vigilância epidemiológica global constante, uma vez que o monitoramento em saúde pública é a maneira mais efetiva de controle da propagação de uma doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Até o dia 2 de agosto de 2021, já haviam sido confirmados 20 milhões de casos de COVID-19 no Brasil. O que representa uma incidência de 9.487,8/100 mil habitantes. A taxa de mortalidade média do país foi de 265/100 mil habitantes, no entanto, algumas regiões apresentam taxa mais elevada devido à proporção do número de óbitos por habitantes, representando a realidade de cada macro e micro região do Brasil (BRASIL, 2021).

O Centro-Oeste, por exemplo, apresenta a maior mortalidade do país, para o período citado acima, de 318,8 / 100 mil habitantes. Seguido pelas regiões Sudeste (295,2/100 mil hab), Sul (288,9/100 mil hab), Norte (244,2/100 mil hab) e Nordeste (196,9/100 mil hab). O maior número de casos se concentra no Sudeste, que também é a região mais populosa do país, com aproximadamente 7.7 milhões de casos confirmados de COVID-19 (BRASIL,

2021).

SINTOMATOLOGIA

A COVID-19 apresenta sintomas variados em cada organismo, podendo ocorrer formas assintomáticas, com sintomas leves a moderados e casos graves, cuja sintomatologia necessita de internação, podendo evoluir para a morte. Os sintomas são variados, sendo que a Febre, cefaleia, tosse seca e falta de ar são os principais, podendo ocorrer também calafrios, coriza, obstrução nasal, batimentos da asa de nariz, produção de escarro, falta de ar, dor de garganta, dificuldade na deglutição, congestão conjuntival, saturação de O2 < 95%, sinais de cianose, fadiga, mialgia, artralgia, linfonodomegalia, falta de apetite, vômito, náusea, diarreia, desidratação e perda de olfato e/ou paladar (LOVATO, 2020).

Em aproximadamente 80% dos casos há manifestação de nenhum ou poucos sintomas, gerando indivíduos assintomáticos e oligossintomáticos, respectivamente; enquanto os outros 20% necessitam de atendimento hospitalar, dos quais cerca de 5% apresentam sintomas mais graves e a internação em unidade de terapia intensiva e o suporte ventilatório faz-se necessário. Também são observadas, em condições agudas, transtornos como hemoptise, lesões cardíacas agudas, assim como opacidades em vidro fosco observadas nas tomografias (ESAKANDARI *et al.,* 2020).

As formas mais graves, com sintomatologia de pneumonia viral debilitante, tendem a ocorrer em pacientes portadores de debilidades crônicas como hipertensão, diabetes, cardiopatias, doenças pulmonares, doenças renais crônicas, usuários de corticoides ou drogas imunossupressoras, tabagistas e idosos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a).

A covid-19 é de fácil transmissão, a qual ocorre através de gotículas respiratórias ou aerossóis que entram em contato com as mucosas (boca, nariz, olhos) e/ou lesões (se houver). Essas gotículas são oriundas de pessoas infectadas, tanto sintomáticas quanto assintomáticas, e para que elas atinjam as mucosas é necessário que o sujeito infectado tussa, espirre ou fale próximo a elas, ou o indivíduo não infectado coloque as mãos, por exemplo, em uma superfície com uma gotícula e a leva até uma mucosa (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b).

A excreção do SARS-CoV-2 é maior no trato respiratório superior (nariz e garganta) no início do curso da doença nos três primeiros dias a partir do início dos sintomas. O período de incubação do vírus é de um a sete dias e os sintomas tendem a aparecer, caso o sujeito seja sintomático, entre o 2º e o 14º dia de infecção. Alguns indivíduos podem ser contagiosos de um a três dias antes do início dos sintomas, contudo vale ressaltar que o indivíduo sintomático com espirro e tosse possui um potencial maior de contágio que o sujeito assintomático. Além disso, quanto maior o tempo de exposição à fala de um

indivíduo, sintomático ou não, em distância menor que dois metros, maior é a quantidade de partículas virais que atingem o ouvinte (SILVA *et al.,* 2021).

As manifestações clínicas da COVID-19 geralmente são mais leves em crianças comparadas aos adultos. Relativamente, foram relatados poucos casos de bebês confirmados com COVID-19, os quais também apresentam doenças leves. No entanto, é possível que alguns tenham apresentação aguda com síndrome hiper inflamatória que leva à falência múltipla de órgãos e choque denominada síndrome inflamatória multissistêmica temporariamente associada à COVID-19 em crianças e adolescentes (LUDVIGSSON, 2020).

Gestantes tendem a ser assintomáticas, contudo, em caso de serem sintomáticas, correm maior risco de necessitar de internação em uma UTI, ventilação intensiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). As complicações relacionadas à COVID-19 parecem ser maiores em mulheres no segundo trimestre de gestação em relação àquelas no terceiro trimestre (ALLOTEY, 2020).

A Organização Panamericana de Saúde apresenta um infográfico com os sinais e sintomas que definem um caso grave, crítico e moderado (Figura 12.1).

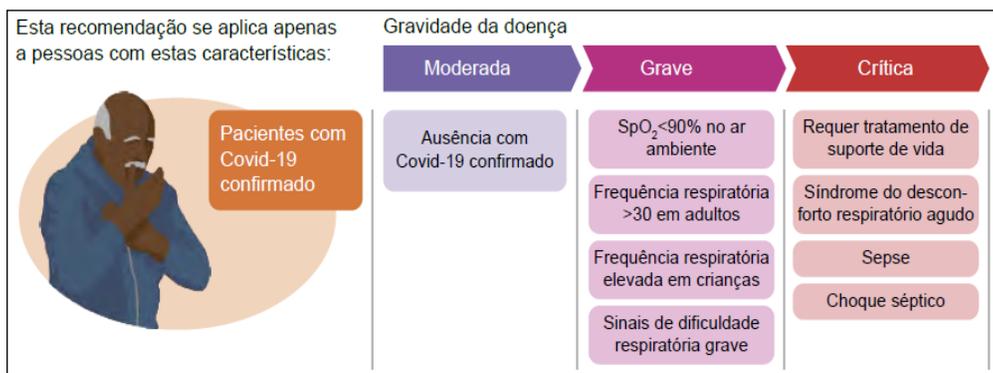



Figura 12.1: Infográfico com os sinais e sintomas que definem um caso grave, crítico e moderado de covid-19. Fonte: ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2021.

FISIOPATOLOGIA

O vírus causador da COVID-19 penetra no organismo através do trato respiratório por meio dos cílios apicais e então se liga às células alveolares por meio de uma proteína conhecida como enzima conversora de angiotensina II (ECA II). Esta enzima habitualmente é utilizada pelo organismo para converter a angiotensina I em angiotensina II, substância envolvida no controle da pressão arterial sistêmica no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema se ocupa de elevar a pressão em caso de hipotensão (GANONG,

2005; SILVA *et al.,* 2021).

O gene ECA, além de estar presente nos pulmões, também se encontra nas células epiteliais dos vasos sanguíneos, rins e intestinos. Os vírus da família coronavírus possuem uma proteína denominada proteína S, responsável pela comunicação com as células do hospedeiro. Como as células epiteliais pulmonares têm alta expressão da ECA II e reconhecem a proteína S do vírus, acabam permitindo o início da infecção. Sendo assim, ao conectar a proteína S à ECA II, o vírus penetra na célula e replica poliproteínas utilizando ribossomos das células hospedeiras. Esta replicação acontece, não apenas nas células epiteliais alveolares, mas também no epitélio da mucosa do trato respiratório, podendo ter como consequência a danificação do epitélio da mucosa brônquica e as células epiteliais alveolares (SILVA *et al*., 2021).

A lesão e/ou edema pulmonar, inflamação e uma possível resposta imune superreativa, pode resultar, em hipoxemia grave e insuficiência respiratória, podendo levar o paciente a necessitar de tratamento para insuficiência respiratória. Logo, vale ressaltar que não é apenas a ação do vírus que gera danos, mas também a intensidade da resposta imunológica do indivíduo acometido (WIERSINGA, 2020).

Segundo o estudo de YAO *et al.* (2020), exames histológicos revelam lesões pulmonares diversas, incluindo inflamação exsudativa alveolar, intersticial e em torno de bronquíolos composta por células $TCD4^+$, $TCD8^+$ e macrófagos com danos em diferentes graus, fibrose, degeneração tecidual, congestão e dilatação de capilares da parede alveolar, além de hemorragia focal. Os Linfócitos $TCD4^+$ puderam ser vistos ainda em grupos ao redor de pequenos vasos contendo pequenos trombos e plaquetas.

Tanto a idade avançada, quanto a uma baixa contagem de células $TCD4^+$ e indicadores de imunossupressão são fatores predisponentes à admissão na UTI. a maioria dos casos que apresentam maior gravidade demonstraram níveis elevados de biomarcadores (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b).

Um estudo chinês identificou que pacientes portadores de doenças crônicas como diabetes e hipertensão estão mais suscetíveis à infecção, devido ao fato de terem um aumento da expressão do ECA II porque há um mecanismo compensatório devido ao uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) para tratamento da hipertensão arterial e diabetes (WU, A. *et al.*,2020).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

O diagnóstico clínico é feito por meio da anamnese e exame físico adequados do paciente, caso este apresente sinais e sintomas característicos da COVID-19. As características clínicas não são específicas e compartilham similaridades com aquelas

causadas por outros vírus respiratórios como influenza e rinovírus. O diagnóstico clínico de um paciente que ainda esteja em investigação laboratorial caracteriza apenas como caso suspeito de COVID-19, até que se prove negativo por prova laboratorial. Se a testagem não estiver disponível ou o paciente houver diagnóstico inconclusivo, o indivíduo torna-se um caso provável (baseado nas suspeitas clínicas) e deve ser tratado no manejo clínico da COVID-19 (BRASIL, 2020).

A confirmação e fechamento do diagnóstico dá-se pela detecção do material genético do vírus ou de imunoglobulinas (anticorpos) no soro sanguíneo ou secreção nasal do sujeito com suspeita de COVID-19 (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2021).

A técnica RT-PCR procura identificar o material genético do vírus no soro sanguíneo ou na secreção nasal coletada através da utilização de um swab. O material genético do SARS-COv-2 é o RNA, contudo o equipamento de PCR detecta somente DNA. Sendo assim, é necessário programá-lo para converter o RNA viral em DNA, se tornando assim identificável, para tanto utiliza-se a RT (Transcriptase reversa), enzima que auxilia nesta conversão. O RT-PCR deve ser realizado do quarto ao oitavo dia de sintomas para que o resultado seja mais fidedigno, uma vez que este é o período de maior viremia. Em alguns casos é possível detectar o RNA viral no terceiro, nono e décimo dia de sintomas também (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b).

Os testes sorológicos realizados pela técnica de ELIZA (do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) detectam dois tipos de imunoglobulinas: IgM e IgG. A imunoglobulina IgM indica a presença de infecção ativa, já a imunoglobulina G (IgG) representa que o indivíduo já tem anticorpos de memória e está imune por ter já contraído a doença ou por ter tomado a vacina. Estes anticorpos são detectáveis a partir do oitavo dia de sintomas ou 8 dias após o contato com alguém ou algo contaminado, mesmo o indivíduo sendo um portador assintomático. Logo de nada serve realizar o exame antes (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2021).

Durante a pandemia da COVID-19, testes rápidos que detectam IgM ou IgG em pacientes com COVID-19, foram disponibilizados em farmácias e instituições, para detecção de indivíduos suspeitos na população em geral. Tal ação, favoreceu o isolamento de pessoas possivelmente infectadas, ou seja, IgM positivas, maximizando as medidas de controle da COVID-19. Além disso, foi possível notificar casos que tiveram a infecção (IgG positivo), mas não apresentaram sintomas, chamados de imunocompetentes, sendo capazes de impedir a disseminação do patógeno. Contudo vale ressaltar que os testes rápidos existentes não são muito fidedignos, tendo ampla possibilidade de falsos negativos e falsos positivos. Sendo assim o diagnóstico é confirmado apenas através dos testes moleculares (RT-PCR) e sorológicos citados nos parágrafos anteriores (LIMA *et al.*, 2012).

MANEJO CLÍNICO E TRATAMENTO

Os pacientes sintomáticos devem ficar em isolamento por ao menos 10 dias após o início dos sintomas, além de, no mínimo, três dias após o fim dos sintomas. Para casos assintomáticos não há recomendação de isolamento social, somente a recomendação de uso de máscara de tecido duplo cobrindo nariz e boca, manter distância mínima de dois metros de outros indivíduos e lavagem das mãos com água e sabão frequentemente e/ou higienização delas com álcool 70% (BRASIL,2020).

Devido ao elevado número de óbitos e casos confirmados pelo mundo, a pandemia de COVID-19 já se tornou um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados no último século. Em virtude da emergência global causada pela pandemia, o reposicionamento de fármacos é uma estratégia importante para combater a escassez de medicamentos específicos para tratar a COVID-19, além de ser uma forma mais rápida se comparado à descoberta e desenvolvimento de outras medicações (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE 2021).

Por se tratar de uma nova doença, não existe tratamento específico e protocolos clínicos padronizados. Com isso, o tratamento da COVID-19 se baseou em tratar os sintomas com medicamentos já existentes e utilizados para outras infecções virais e pneumonias, além da prevenção por meio da imunização da população. Os protocolos clínicos foram desenvolvidos à medida que a imunopatologia da doença foi sendo desvendada. Logo, devido à falta de um tratamento farmacológico específico, seguro e eficaz para a infecção de SARS-CoV-2, tornou-se prioridade o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para enfrentamento da pandemia (BARLOW *et al.,* 2020).

O protocolo de manejo clínico da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), recomenda algumas ações em pacientes com COVID-19 grave, tais como: administração de oxigenoterapia suplementar em indivíduos com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), hipoxemia ou dificuldade respiratória, ou seja, situações que levem a um baixo índice de saturação do oxigênio comprovado por exame laboratorial de gasometria arterial. Além disso, autoriza a administração de antibióticos para tratamento da infecção por SARS-CoV-2 antes do fechamento do diagnóstico, para impedir o desenvolvimento de diferentes infecções oportunistas bacterianas que possam gerar um quadro clínico de pneumonia. Ainda, proíbe o uso de corticosteróides sistêmicos para tratar pneumonia viral ou SRAG, para não causar reações inflamatórias prejudiciais (OPAS, 2021).

Na pesquisa científica, em virtude do óbito de milhares de indivíduos globalmente, o reposicionamento de fármacos tem sido amplamente utilizado. Semelhantemente, os cientistas observaram que em países que incluíam a política de vacinação da BCG, a taxa de mortalidade tinha sido exponencialmente reduzida. O estudo de correlação estatística levantou uma hipótese em que foi apontada a imunidade treinada como produto

da imunização por BCG (MILLER *et al.,* 2020). Empenhados a testar esta hipótese, os cientistas do continente Europeu, e os países, Austrália e Brasil, iniciaram ensaios clínicos de reposicionamento da BCG contra a COVID-19. O objetivo das pesquisas era melhorar a resposta imune da população, diminuindo os óbitos no pico da pandemia e avaliar a resposta imune treinada contra as formas da COVID-19 (JUNQUEIRA et al. 2020; CURTIS; GARDINER, 2020).

A pandemia da COVID-19, é um marco na história da ciência, uma vez que, cientistas de todo mundo estão empenhados em estudos *in silico, in vitro, pré-clínicos* (in vivo) e ensaios clínicos que estão apurando a eficácia e segurança de medicamentos e vacinas. Embora até o presente momento não se tenha comprovado por meio de ensaios clínicos em larga escala a eficácia e segurança, algumas dessas medicações foram recomendadas pela Organização Mundial de Saúde. Estas medicações já foram aprovadas pelos órgãos reguladores de países como o Brasil e os Estados Unidos da América, ANVISA e FDA, respectivamente (ALAM *et al*., 2021).

Os medicamentos em uso e estudo são: Remdesivir, Doxiciclina, Azitromicina, Combinação Lopinavir-Ritonavir, Favipiravir, Rivaroxaban, Inibidores de Protease, Cloroquina e Hidroxicloroquina. No entanto, devido a comprovação da ineficácia de alguns desses medicamentos, a WHO não recomenda mais o uso de Cloroquina, Hidroxicloroquina, Remdesivir e Lopinavir/Ritonavir para o tratamento de COVID-19 (ALAM *et al*., 2021).

O Tocilizumabe é um medicamento aprovado pelo FDA (Food Drug and Administration), com função de bloquear os receptores de IL-6, por meio de anticorpos monoclonais anti-IL6. O medicamento vem sendo utilizado no tratamento da Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda e tem apresenta-se muito eficaz, sendo indicado para casos severos da COVID-19 (BINGWEN *et al.,* 2020).

No caso do desenvolvimento das vacinas, a era das ciências ômicas e da bioinformática, permitiu que diferentes grupos de pesquisadores desenvolvessem estudos *in* predição e *in silico* de vacinas para a COVID 19 (ISHACK; SHARI, 2021; TILOCCA *et al.,* 2020).

Após, as fases de construção e avaliação pré-clínica e clínica, a primeira vacina para COVID-19 que imunizou a população brasileira em duas doses, com intervalo de 21 dias, foi a CoronaVac (SINOVAC). A CoronaVac foi construída a partir do vírus SARSCoV-2 atenuado, ou seja, vírus vivo enfraquecido, e apresentou perfil de eficácia de 83,7% contra infecções leves e/ou moderadas e 100% para grave (TANRIOVER, *et al*. 2021).

A vacina Astrazeneca foi desenvolvida pela Universidade de Oxford, baseada em adenovírus de Chimpanzé que expressa a proteína spike (KRAMMER, *et al.* 2020). A Astrazeneca é um "booster" (reforço) e tem sido aplicada em duas doses com intervalo de três meses, podendo a segunda dose ser adiantada em um intervalo de dois meses.

O ensaio clínico multicêntrico (Brasil, África do Sul, Inglaterra) de fase III, mostrou 62,1% de eficácia na proteção contra infecções leves ou moderadas causadas por SARS-CoV-2 e 100% para casos graves. Os últimos estudos demonstraram uma eficácia ainda maior: 93,4% contra infecções leves ou moderadas 2 e 100% para casos graves (VOYSEY *et al.,* 2021).

A vacina Janssen Ad26.CoV.S também expressa proteína spike perfusionada a partir da plataforma de adenovírus e caracteriza-se por duas doses. O ensaio clínico de fase III revelou uma eficácia de 66.9% para casos leves ou moderados e graves em dose única (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Já a vacina da Pfizer/BioNTech (BNT162b2) é uma vacina de RNA, uma tecnologia nova e revolucionária, que utiliza nanopartícula lipídica contendo o RNA mensageiro capaz de codificar a proteína Spike do SARS-CoV-2. Esta vacina é aplicada em duas doses e possui uma eficácia vacinal de 95% (POLACK, 2020). Seu uso está bem difundido no Brasil após as alterações nas exigências de armazenamento, podendo ser conservada em geladeira por até 30 dias e devendo passar a ser armazenada em ultra freezer a -80ºC após este período.

Outra alternativa são as células estromais/ células-tronco mesenquimais (CTMs) que possuem atividades imunomoduladoras potentes e abrangentes. Elas possuem excelente capacidade de evitar danos no tecido pulmonar, diminuindo inflamações, atenuando a resposta imune e ajudando na eliminação de líquidos alveolares. As CTMs também diminuem a percepção dolorosa e produzem moléculas antimicrobianas. Inclusive há estudos demonstrando que pode ser feita a utilização destas células para tratamento de COVID-19 e outras doenças respiratórias virais. Elas seriam administradas por via intravenosa, percorrendo pela corrente sanguínea até chegarem nos pulmões, onde a maioria é sequestrada, gerando redução da mortalidade dos pacientes e, em alguns casos, melhorando a função pulmonar a longo prazo. Também vem sendo proposta a utilização de células-tronco oriundas de tecido adiposo (ASC), a qual é um tipo abundante de CTM, a fim de reduzir a morbimortalidade e a demanda por recursos hospitalares críticos por COVID-19 (SILVA *et al*., 2021).

O próximo capítulo, aborda os vírus Influenza e traz o manejo clínico de SG e SRAG, os quais podem ocorrer também com a COVID-19.

VÍRUS INFLUENZA

HISTÓRICO DE SURGIMENTO

Historicamente, seja como influenza ou gripe, há registros de que a doença aflige a humanidade desde a pré-história. Infecções com sintomas parecidos com a infecção pelo vírus influenza datam do período antes de Cristo, descritos por Hipócrates por volta do ano 492 a.C. Posteriormente, outros surtos foram registrados no transcorrer da história, com registros importantes durante a Idade Média e no ano de 1552 d.C., como sendo a primeira epidemia de influenza nas Américas. Com o advento do comércio ultramarino, a primeira pandemia de influenza teve início na Ásia, no ano de 1580, espalhando-se para a Europa e, posteriormente, para as Américas (RODRIGUES *et al*., 2007).

Essa disseminação viral assemelha-se à pandemia de COVID-19, a qual também se iniciou nos países asiáticos e difundiu-se para outras regiões do globo, tomando proporções mundiais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O nome "influenza" teria surgido de teorias diversas ou em decorrência dos costumes antigos de se atribuir fenômenos físicos à influência astrológica; ou pela nominação de influenza del freddo ou "influência do frio", na Itália, em 1504, na vigência de uma epidemia. Já o termo "gripe", que significa "fantasia súbita" ou "desafeição passageira", teria sido registrado em carta ao filósofo francês Voltaire, em 1743 (SHOPE, 1958).

Durante muito tempo, não se soube ao certo qual agente causava essa doença, até que em 1933 foi comprovada a etiologia viral da influenza. Posteriormente, em 1950, foram identificados os subtipos que infectam os seres humanos, Influenza A, B e C. A descoberta da etiologia viral possibilitou o direcionamento para tratamentos mais adequados, evitando-se o uso indiscriminado de medicamentos como antibióticos, por exemplo. Em 2011 um novo tipo de vírus da gripe foi identificado. O vírus influenza D, o qual foi isolado nos Estados Unidos da América (EUA) em suínos e bovinos e não são conhecidos por infectar ou causar a doença em humanos (RODRIGUES *et al*., 2007*).*

As maiores pandemias de vírus influenza foram aquelas registradas nos anos de 1889, 1918, 1957, 1968, 1977, 2003 e 2009. Os mais importantes foram a Gripe Espanhola, entre 1918 e 1920; a Gripe Asiática, entre 1957 e 1960; 2003 e 2004, foi registrada a influenza aviária de alta patogenicidade – A (H5N1) e em 2009 a gripe suína (H1N1), sendo esta última relevante para o desenvolvimento de ações profiláticas permanentes e sazonais no Brasil e em outros países (RODRIGUES *et al*., 2007).

As primeiras referências sobre influenza no Brasil remontam a registros do primeiro século após a colonização e aumentaram a partir dos séculos XVIII e XIX. Os primeiros relatos sugestivos de epidemias de gripe no Brasil datam de 1552, nos Estados de Pernambuco e Bahia, e 1559 no Rio de Janeiro e Espírito Santo. A partir daí, outros episódios da doença no território brasileiro foram observados na literatura médica, como a

epidemia descrita como febre catarral, em 1835, no Rio de Janeiro, chamada vulgarmente de “grippe”, “influencia” ou “malmatello” (BRASIL, 2014).

O vírus Influenza do tipo A (H1N1)pdm09 foi identificado pela primeira vez no Brasil, pelo IAL/SP em 2009, no início do inverno do hemisfério sul, quando normalmente a atividade viral é aumentada. Os padrões de morbidade e de mortalidade por influenza pandêmica no Brasil foram semelhantes aos observados em outros países (COSTA; MERCHAN-HAMANN, 2016).

EPIDEMIOLOGIA

Infecções por influenza ocorrem durante todo o ano, contudo o maior número de notificações ocorre no outono e no inverno, quando as temperaturas caem, principalmente no Sul e Sudeste do País. O ar seco e frio pode gerar inflamações e irritações no trato respiratório, o que o torna mais vulnerável a infecções. Além disso, no período em que o clima encontra-se mais frio, as pessoas tendem a manter portas e janelas fechadas, aglomerar-se em locais fechados e utilizarem as mesmas roupas de cima (casacos pesados e sobretudos) por vários dias, o que facilita a contaminação e transmissão de doenças por meio de gotículas e aerossóis (BRASIL, 2018).

Tal característica sazonal tem importante implicação na profilaxia por meio de vacinas, que são destinadas a serem aplicadas às vésperas do inverno, com o intuito de prevenir eventuais surtos da doença justamente nesse período crítico (ZAMBON, 2014).

A pandemia é causada por uma variedade de cepas do vírus influenza e devido a sua alta capacidade de recombinação genética, muitas pessoas, de diferentes idades, estão sujeitas a se infectar. Ainda que todos sejam passíveis de infecção, é no grupo de risco (subnutridos, idosos, sujeitos com comorbidade, crianças e gestantes) que as consequências são mais graves (RODRIGUES *et al.,* 2007).

No final de novembro de 2009 foi detectada a maioria das mortes relacionadas com a primeira onda de pandemia de H1N1 no Brasil, principalmente nos grupos etários de 5 a 19 e de 20 a 59 anos. A influenza pandêmica A (H1N1) pdm09 de 2009, no Brasil, foi confirmada em 44.544 casos e causou 2.051 mortes. A taxa de mortalidade foi de 1,1 para cada 100 mil habitantes. As taxas de incidência da doença foram maiores em crianças abaixo de 2 anos de idade e em pessoas entre 20 e 29 anos. As maiores taxas de mortalidade foram observadas em pessoas com idade entre 50 e 59 anos e de 30 a 39 anos e em crianças menores de 2 anos de idade. Cerca de 75% das mortes ocorreram em indivíduos com doenças crônicas subjacentes (COSTA; MERCHAN-HAMANN, 2016).

Os boletins epidemiológicos relacionados a infecções pelo vírus influenza encontram-se defasados desde 2019. Isto ocorre devido às atenções voltadas maiormente à pandemia do novo Coronavírus: os trabalhadores da área da saúde e da vigilância epidemiológica

foram recrutados ao serviço de combate nova pandemia; o diagnóstico clínico não é capaz de diferenciar com exatidão influenza e covid-19, necessitando de confirmação laboratorial e, muitas vezes, quando um paciente apresentou-se negativo para covid-19, não houve realização de teste diagnóstico para influenza; muitos indivíduos com influenza podem ter sido diagnosticados com covid-19 devido à falta de testes ou excesso de demanda (NIQUINI *et al.,* 2020).

É difícil estabelecer um número exato de acometidos por influenza, pois, além dos motivos supracitados, muitos destes casos eram apenas divididos em Síndrome gripal (SG) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e não se testava especificamente para Influenza. Há também o fato de que, antes da pandemia de covid-19, indivíduos com sintomas de síndrome gripal não iam a unidades de saúde se não estivessem muito debilitados, logo os casos leves e moderados eram tratados em casa, muitas vezes com automedicação, sem notificação (BRASIL, 2018).

A vigilância sentinela para influenza conta com uma rede de unidades distribuídas em todas as regiões geográficas do país e tem como objetivo principal identificar os vírus respiratórios circulantes, permitir o monitoramento da demanda de atendimento dos casos hospitalizados e óbitos para orientar na tomada de decisão em situações que requeiram novos posicionamentos do Ministério da Saúde e Secretarias de Saúde Estaduais e Municipais. Preconiza-se a coleta de cinco amostras semanais por unidade sentinela para testagem de influenza e seus subtipos. Dentre as amostras testadas em 2019, 51,7% foram positivas para influenza, sendo que 43,4% delas foram decorrentes de influenza A(H1N1) pdm09, 33,3% de influenza B, 4,3% de influenza A não subtipado e 19,0% de influenza A (H3N2) (BRASIL, 2020).

SINTOMATOLOGIA

A infecção pelo vírus Influenza é de caráter agudo, atinge as vias aéreas e normalmente há quadro febril (temperatura ≥37,8°C), o qual tende a cessar ou ao menos diminuir em dois a três dias. A febre geralmente é mais elevada, persistente e prolongada em crianças. O período sintomático dura de sete a quinze dias, com a média de sete dias (RELLO; POP-VICAS, 2009).

Clinicamente diagnostica-se pela presença de febre com sinais de comprometimento das vias aéreas superiores e com pelo menos um sinal de comprometimento sistêmico. Os sinais e sintomas que caracterizam o comprometimento das vias aéreas superiores são fadiga, dor de garganta, disfonia, rinorreia e tosse. Quanto ao comprometimento sistêmico, pode-se apresentar cefaleia, mal-estar, calafrios, linfonodos edemaciados, artralgia e mialgia. A disfonia e a linfadenopatia cervical são mais comuns em crianças que em adultos (ZAMBON, 2014).

Um sujeito infectado pode apresentar um quadro clínico de Síndrome Gripal (SG) ou de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). A SG é definida quando há febre de início súbito, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico. Em crianças com menos de 2 anos de idade a SG é caracterizada pela mesma febre supracitada acompanhada, porém, de tosse, coriza e obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico (BRASIL, 2018).

A resolução do quadro normalmente é espontânea, contudo, alguns casos podem evoluir com complicações, sendo as mais comuns, otite, sinusite, pneumonia primária por influenza ou secundária bacteriana, desidratação, piora de doenças crônicas como insuficiência cardíaca, asma ou diabetes (HUI, 2008).

Alguns sujeitos podem ter agravamento do quadro com aparecimento de persistência ou aumento da febre por mais de três dias ou retorno após 48 horas de período afebril (pode indicar pneumonite); dispneia ou taquipneia (frequência respiratória igual ou acima de 20 incursões por minuto) ou hipoxemia – (SpO2 < 95%); alteração do sensório (confusão mental, sonolência, letargia); hipotensão arterial (sistólica abaixo de 90mmHg e/ou diastólica abaixo de 60mmHg); diurese abaixo de 400ml/24h; exacerbação dos sintomas gastrointestinais em crianças; desidratação; exacerbação de doença preexistente (doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatia ou outras doenças com repercussão sistêmica); miosite comprovada por creatinofosfoquinase – CPK (≥ 2 a 3 vezes) e elevação da creatinina sérica acima de 2,0 mg/dl (MELLO, 2010).

Diagnostica-se com SRAG o indivíduo de qualquer idade, com SG e que apresente dispneia ou os seguintes sinais de gravidade: sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade; saturação de SpO2 <95% em ar ambiente; piora nas condições clínicas de comorbidades; hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente e quadro de insuficiência respiratória aguda durante período sazonal. Em crianças, além dos sinais e sintomas supracitados, deve-se considerar também batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência (BRASIL, 2018).

FISIOPATOLOGIA

A influenza tem por agentes etiológicos os *myxovirus*, da família *Orthomyxoviridae*, consistindo em espécies de vírus de RNA com fita negativa. Os vírus de importância humana são enquadrados em 3 gêneros: *Alphainfluenzavirus* (influenza A), *Betainfluenzavirus* (influenza B) e *Gammainfluenzavirus* (influenza C), gêneros esses que podem afetar tanto humanos como outros animais. Além desses subtipos, existe um quarto gênero, o *Deltainfluenzavirus* (influenza D), que afeta bovinos e suínos, com capacidade de infectar

humanos ainda desconhecida. (RIBEIRO *et al.*; 2020).

Dentre os diferentes gêneros de vírus influenza, subtipo A é aquele que possui maior variabilidade (18 subtipos de HA e 11 subtipos de NA), decorrente de diferenças em suas duas glicoproteínas de superfície: hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA). Elas possibilitam o transporte do vírus nas células do hospedeiro e estão relacionadas aos fatores de virulência e aos mecanismos de escape à resposta imune celular e inata. Mais especificamente falando, HA tem a função de fixar e fundir o vírus na célula do hospedeiro e NA possuem papel relevante na liberação das partículas virais após a replicação do vírus, assim como a propagação do vírus a partir de um hospedeiro para outro. Os subtipos virais H1, H2 ou H3 e N1 ou N2 foram responsáveis pelas pandemias de 1918, 1957 e 1968, respectivamente, sendo os mais prevalentes na população humana (COSTA; MERCHAN-HAMANN, 2016).

Essas glicoproteínas podem passar por dois tipos diferentes de mutações: maiores e menores. As primeiras levam ao surgimento de novos subtipos de influenza A por meio de reorganização de segmentos de genes nas glicoproteínas e no core viral. As segundas, mutações menores, provocam mudanças pontuais no mesmo subtipo viral, de forma aleatória. Ambas as alterações podem proporcionar que o vírus escape da imunidade gerada por vacinas e/ou infecções prévias. Por esse motivo, a vacinação anual é extremamente importante (RODRIGUES *et al*., 2007).

O vírus da influenza B é dividido em duas linhagens distintas, com diferenças na glicoproteína HA (linhagens Victoria e Yamagata). A influenza C, diferente das outras duas, possui apenas uma glicoproteína de membrana: hemaglutinina-esterase-fusão (HEF). Ela está relacionada a infecções moderadas, podendo ocorrer junto de sintomas gastrointestinais, além de sintomas respiratórios comuns aos outros dois gêneros (RIBEIRO *et al.*; 2020).

O vírus, para que possa causar a infecção, precisa entrar no organismo por meio das mucosas respiratórias ou do olho, a partir das quais se espalha pela corrente sanguínea até atingir as células-alvo. Essa infecção pode ocorrer de forma direta e indireta (COSTA; MERCHAN-HAMANN, 2016).

A infecção por contato direto ocorre quando o indivíduo infectado expele gotícula ou aerossóis por meio do espirro, da tosse ou, até mesmo, da fala, alcançando pessoas em um raio de até 1,5 metros. O maior risco se refere a pessoas em ambientes fechados, com baixa circulação de ar, especialmente no inverno. Esses materiais biológicos, então, entram em contato com as mucosas expostas das pessoas e dão início ao processo infeccioso (RIBEIRO *et al.*; 2020).

Por outro lado, o contato indireto se refere a situações em que uma pessoa sadia entra em contato com superfícies contaminadas por secreções de sujeitos infectados e,

logo após, sem a higienização adequada, toca os olhos, a boca ou o nariz. A viabilidade do vírus, em diferentes superfícies, varia entre 24 e 48 horas, tempo no qual é capaz de causar doença. O período de incubação viral é de 1 a 4 dias, com a maioria dos casos variando entre 2 e 3 dias (FIGUEIREDO, 2009).

A infecção tem início quando a hemaglutinina (HA), uma glicoproteína da superfície do vírus, liga-se a resíduos de ácido siálico na superfície de células da mucosa humana. Concomitantemente, a outra glicoproteína de superfície, a neuraminidase (NA), faz a clivagem do ácido siálico, permitindo ao vírus liberar seu RNA no interior da célula e espalhar-se (RODRIGUES *et al., 2007*).

Com o vírus dentro das células, o sistema imunológico do indivíduo promove uma reação inflamatória, provocando uma infiltração celular do parênquima do pulmão e consequente lesão dos tecidos próximos. Quando a lesão se restringe a porções mais superiores do sistema respiratório, a infecção tende a ser leve, levando a casos de faringite, traqueíte e traqueobronquite. Contudo, quando atinge regiões mais inferiores, pode causar pneumonia e caracterizar quadros mais graves, com risco de óbito. É válido lembrar que a infecção pode provocar alterações em células epiteliais, glândulas, interstício e células ciliadas (RIBEIRO *et al.*; 2020).

A infecção do trato respiratório superior cursa com destruição do epitélio respiratório (pseudoestratificado ciliado), concomitante a edema e congestão da camada submucosa, que podem ser acompanhados de muco/pus e/ou sangue. O prolongamento da infecção pode provocar outras alterações, cabendo citar: infiltrado mononuclear, metaplasia localizada, necrose celular e descamação epitelial, com deposição de células no lúmen das vias aéreas, provocando alterações na conformação dessas estruturas. Como a infiltração exacerbada de neutrófilos não é comum, quando presente, deve-se investigar possíveis infecções coexistentes (RIBEIRO *et al.*; 2020).

A lesão das vias aéreas inferiores é similar, porém com maior potencial destrutivo tendo em vista a maior fragilidade das camadas mais baixas do sistema respiratório. Assim, devido a sua camada mais delgada, os bronquíolos podem ser completamente perdidos. Há edema intersticial, com depósito de fibrina e números variáveis de neutrófilos. Os casos associados à pneumonia são mais graves, podendo cursar com trombose venosa, alterações estruturais no interstício, ocorrência de membrana hialina, dano variado, necrose local e hemorragia no interior dos alvéolos. No entanto, em casos de pneumonias bacterianas ocorrendo ao mesmo tempo, a infiltração neutrofílica é maior e tanto o edema quanto o sangramento tendem a ser menos marcantes (ZAMBON, 2014).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de infecção pelo vírus influenza é predominantemente clínico, em

especial durante as temporadas já conhecidas de transmissão viral. Para tanto, são avaliados alguns critérios que indicam o início do tratamento empírico, o qual não exige confirmação laboratorial da infecção (RIBEIRO *et al.*; 2020). De acordo com Ribeiro e colaboradores, os critérios são:

- Febre e tosse = 2 pontos
- Dor muscular = 2 pontos
- Sudorese ou calafrio = 1 ponto
- Início dos sintomas há menos de 2 dias = 1 ponto

Ainda segundo estes autores, a partir desses critérios, a chance de infecção é determinada da seguinte maneira:

- 0 - 2 pontos = 8%
- 3 pontos = 30%
- 4 ou mais pontos = 59%

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), agência estadunidense, recomenda o uso de exames laboratoriais para situações específicas, tais como casos de pacientes hospitalizados e suspeitos para infecção por influenza, ou quando se deseja modificar o manejo do paciente. Ainda, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA na sigla em inglês) recomenda que os testes laboratoriais sejam usados em pessoas consideradas de alto risco para complicações, que entraram em contato próximo com paciente positivo para o vírus influenza e que precisam de tratamento profilático. Nos casos supracitados, os exames laboratoriais reduzem o uso desnecessário de antibióticos (HUI, 2008).

O diagnóstico laboratorial pode ser feito por meio de testes moleculares e detecção antigênica, sendo estes menos sensíveis que aqueles. Os testes moleculares incluem o RT-PCR, possuindo maior especificidade e sensibilidade, e os testes rápidos, indicando a infecção em menos de vinte minutos. O RT-PCR tem por base a análise do ácido nucleico viral (RNA no caso do vírus influenza), podendo-se determinar o subtipo viral e sua cepa. Os testes rápidos podem ser usados tanto em nível laboratorial quanto ambulatorial, a depender do tipo de teste. Os testes diferenciam-se entre si pelo tipo de vírus influenza que podem detectar e se podem ou não distinguir os tipos de influenza, existindo testes que (1) detectam o vírus influenza A, (2) detectam tanto o vírus influenza A quanto influenza B, sem distinção entre eles, e (3) tanto A quanto B, fazendo a diferenciação entre ambos (BRASIL, 2018).

Tendo em vista a sensibilidade mais baixa dos testes rápidos, os profissionais

de saúde devem considerar o uso de outros métodos de diagnóstico para evitar falsos negativos (MELLO, 2010).

Ainda, testes de imunofluorescência direta e indireta podem ser considerados. Além disso, a cultura viral é uma opção útil, com alta sensibilidade, mas que depende de espécimes clínicos de boa qualidade. A cultura de isolamento, por meio de cultura de células ou ovos embrionados, é considerada padrão-ouro para a detecção laboratorial do vírus influenza (MELLO, 2010).

MANEJO CLÍNICO E TRATAMENTO

Fosfato de oseltamivir (TamifluR) e zanamivir (RelenzaR) são medicamentos antivirais da classe dos inibidores de neuraminidase e foram planejados contra o vírus *influenza* e são os únicos disponíveis aprovados para pacientes hospitalizados. Alguns estudos em pacientes hospitalizados demonstraram maior benefício clínico quando o fosfato de oseltamivir é iniciado até 48 horas do início dos sintomas. Nos casos de SRAG oseltamivir pode ser iniciado até cinco dias do início dos sintomas. Nas gestantes que utilizaram qualquer um dos dois antivirais em até 72 horas do início dos sintomas, pode-se observar maior prevenção à falência respiratória e óbito (TULLU, 2009).

O medicamento de primeira escolha é o fosfato de oseltamivir. A prescrição de zanamivir somente deve ser realizada em casos de intolerância gastrointestinal grave, alergia e resistência ao fosfato de oseltamivir. O zanamivir é contraindicado em menores de 5 anos e para todo paciente com doença respiratória crônica pelo risco de broncoespasmo severo e não pode ser administrado em paciente em ventilação mecânica, porque essa medicação pode obstruir os circuitos do ventilador (MCNICHOLL; MCNICHOLL, 2001).

O quadro 13.1 apresenta as recomendações do Ministério da saúde de dosagem para os antivirais recomendados para influenza:

Os tratamentos mais longos que cinco dias podem ser necessários em pacientes imunossuprimidos, os quais podem apresentar replicação viral prolongada (BRASIL, 2014).

Antes de pensar no tratamento, é importante observar a gravidade de cada caso. É importante lembrar quais são as condições e fatores que levam o sujeito a estar em risco para complicações: idade acima de sessenta anos e menor que cinco, gravidez, puerpério, população indígena aldeada ou com dificuldade de acesso, indivíduos menores de 19 anos de idade em uso prolongado de ácido acetilsalicílico (risco de síndrome de Reye), pacientes com tuberculose, sujeitos com pneumopatias, cardiovasculopatias, nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas, distúrbios metabólicos, transtornos neurológicos e do desenvolvimento que podem afetar a função respiratória, imunossupressão e obesidade (RELLO; POP-VICAS, 2009).

DROGA	FAIXA ETÁRIA		POSOLOGIA
Fosfato de oseltamivir (Tamiflu®)	Adulto		75 mg, 12/12h, 5 dias
	Criança maior de 1 ano de idade	≤15 kg	30 mg, 12/12h, 5 dias
		> 15 kg a 23 kg	45 mg, 12/12h, 5 dias
		> 23 kg a 40 kg	60 mg, 12/12h, 5 dias
		> 40 kg	75 mg, 12/12h, 5 dias
	Criança menor de 1 ano de idade	0 a 8 meses	3 mg/Kg, 12/12h, 5 dias
		9 a 11 meses	3,5 mg/kg, 12/12h, 5 dias
Zanamivir (Relenza®)	Adulto		10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12h, 5 dias
	Criança	≥ 7 anos	10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12h, 5 dias

Quadro 13.1: Dosagens recomendadas dos antivirais indicados para o tratamento de influenza, segundo o Ministério da saúde.

Fonte: BRASIL, 2018.

Para tratar indivíduos com Síndrome Gripal que tenham condições e fatores de risco para complicações, além dos medicamentos sintomáticos e da hidratação, está indicado pelo Ministério da saúde o uso de fosfato de oseltamivir (Tamiflu®), independentemente da situação vacinal, mesmo em atendimento ambulatorial. O tratamento precoce leva a redução da duração dos sintomas e diminui a ocorrência de complicações da infecção pelos vírus da influenza em pacientes com condições e fatores de risco para complicações (BRASIL, 2018).

É importante também que este paciente retorne à unidade de saúde para reavaliação para verificar se não há evolução para SRAG ou outros sinais de agravamento. Não há necessidade de utilizar medicamentos, exceto aqueles para alívio de sintomas, em sujeitos com SG sem condições e fatores de risco para complicações e sem sinais de agravamento ou SRAG (FREITAS, 2011).

A avaliação inicial de sujeitos com SRAG deve conter aferição dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura axilar), exame cardiorrespiratório e oximetria de pulso, devendo ocorrer duas a quatro aferições no prazo de quatro horas). Deve-se coletar amostras de secreções respiratórias para exame laboratorial, mas não se deve aguardar a chegada do resultado para iniciar o tratamento. Além do tratamento imediato com oseltamivir, nos casos de SRAG recomenda-se internação

hospitalar, hidratação venosa e oxigenoterapia, com monitoramento clínico (TULLU, 2009).

Deve-se também fazer atenção para as indicações para internação em unidade de terapia intensiva (UTI): instabilidade hemodinâmica persistente (pressão arterial que não respondeu à reposição volêmica de 30 mL/kg nas primeiras 3 horas); sinais e sintomas de insuficiência respiratória e evolução para outras disfunções orgânicas, como insuficiência renal aguda e disfunção neurológica (FREITAS, 2011).

A vacina encontra-se disponível trivalente (H1N1, H3N2 e um subtipos B) na rede pública e há uma versão quadrivalente (H1N1, H3N2 e dois subtipos B que dependem do vírus circulante no ano anterior) ofertada na rede privada. A vacina é capaz de promover imunidade durante o período de maior circulação dos vírus influenza reduzindo o agravamento da doença. Devido aos rearranjos virais, já explicados no tópico de fisiopatologia, a vacina deve ser reforçada uma vez por ano (RIBEIRO, J. F.; *et al.,* 2020).

A vacinação na rede pública de saúde atualmente é indicada para indivíduos com 60 anos ou mais de idade, crianças na faixa etária de 6 meses a menores de 5 anos de idade (4 anos, 11 meses e 29 dias), gestantes, puérperas (até 45 dias após o parto), trabalhadores da saúde, povos indígenas, grupos portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais (conforme listagem definida pelo Ministério da Saúde com sociedades científicas), adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas, população privada de liberdade e funcionários do sistema prisional e professores das escolas públicas e privadas. Sujeitos que não correspondem a estes critérios podem ter acesso a vacina apenas em instituições privadas ou caso haja sobra no final da campanha (BRASIL, 2018).

INFECÇÃO PELO RINOVÍRUS

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA

Tendo em vista a importância histórica do resfriado comum no contexto educacional e laboral, levando a prejuízos econômicos pela necessidade de a pessoa infectada se afastar do trabalho (LEOTTE *et al*., 2017), pesquisas para se detectar seu agente etiológico ganharam força ainda na década de 1950. Assim, a primeira descrição do vírus é datada de 1956, publicada pelos pesquisadores Pelon e Price (VERGUEIRO, 2017).

Os estudos de Pelon e Price se utilizaram da cultura de tecido renal de macacos Rhesus para inocular secreções nasofaríngeas de indivíduos infectados. Neste material, foi possível detectar, pela primeira vez, o rinovírus humano, causador do resfriado comum, o qual, depois de novos estudos, veio a ser conhecido por Rinovírus1A (VERGUEIRO, 2017).

A partir da descoberta do vírus, sua classificação foi sofrendo alterações com o passar do tempo e com a descoberta de novos subtipos. Assim, em 1967, esses diferentes sorotipos de rinovírus humano foram nomeados de 1A até 55. Em 1971, o grupo ganhou novos membros, classificando-se, também, os subtipos de 56 até 89 e, já na década de 1980, os subtipos de 90 a 100 foram registrados na literatura (HAMPARIAN *et al*., 1987).

Hoje em dia, são conhecidos mais de 150 sorotipos distintos do rinovírus humano, enquadrados como membros da família Picornaviridae e classificados como gênero Enterovírus, sendo subdivididos em três espécies: Rinovírus humano-A, Rinovírus humano-B e Rinovírus humano-C Essa grande variedade, associada à inexistência de proteção cruzada entre os diferentes subtipos, dificulta a criação de uma vacina específica para esta patologia (LEOTTE *et al*., 2017).

EPIDEMIOLOGIA

Considerados os agentes etiológicos mais comuns da infecção respiratória aguda ao redor do mundo, os subtipos de rinovírus humano são responsáveis por cerca de 25 a 50% das doenças respiratórias tanto em crianças quanto em adultos, independentemente da eficiência do sistema imunológico. Tanto no Brasil quanto em outros países dos continentes americano e europeu, apesar de também afetar adultos, o rinovírus humano possui maior incidência e infectividade em crianças, em especial aquelas com menos de cinco anos de idade. Com relação ao resfriado comum, o rinovírus humano também é o principal agente causador, constituindo um agente com alta taxa de morbidade, principalmente em indivíduos com menos de cinco anos (LIMA, *et al.,* 2016).

No que diz respeito à circulação viral, a doença ocorre, de modo geral, durante todo o ano, sem demonstrar um pico marcante em épocas específicas. No entanto, em determinadas regiões do mundo, existe uma associação entre a infecção por rinovírus humano e o inverno ou uma relação com maiores níveis de chuva.Em estudo realizado no

Japão, o rinovírus humano - A foi detectado principalmente entre abril e junho (primavera e começo do verão, período chuvoso), enquanto o rinovírus humano - C foi mais detectado entre setembro e dezembro (outono e começo do inverno); o rinovírus humano - B, por outro lado, teve sua detecção mais esporádica (ARAKAWA; *et al.,* 2012). A partir disso, é possível traçar relação de sazonalidade entre os diferentes subtipos de rinovírus humano, levando-se em conta temperatura e umidade.

No Brasil, a circulação do vírus coincide com os meses do inverno, sendo parecida com a circulação do vírus influenza. Os tipos A, B e C do rinovírus circulam ao mesmo tempo, podendo um ou outro subtipo se sobressair como dominante em determinadas épocas e/ou regiões (VERGUEIRO, 2017).

SINTOMATOLOGIA

Os rinovírus humanos (HRVs) podem infectar os seres humanos, e não desencadear o aparecimento de sintomas, o que é mais comum em crianças com menos de 4 anos de idade, onde as taxas contaminações assintomáticas oscilam de 12 a 32% do total de contaminados. Já na população adulta e idosa, o número de assintomáticos são notavelmente inferiores quando comparados aos indivíduos de menor faixa etária (JACOBS *et al.,* 2013).

O resfriado comum, por sua vez, apresenta sintomas habituais como a dor de cabeça, rinorreia, dor de garganta, congestão nasal, tosse, mal-estar e febre. Ao passo que, a otite média aguda, que está associada ao rinovírus humano, pode apresentar sintomatologia otológica como a disfunção da tuba auditiva e a pressão anormal do ouvido médio (ARAKAWA *et al.,* 2012).

A rinossinusite, por outro lado, é comumente detectada em exames de imagem como tomografia computadorizada, principalmente, em pacientes acometidos pelo HRVs, sendo os seios maxilares e os etmoidais os mais frequentemente afetados. De maneira análoga, a bronquiolite é a clínica mais habitualmente relacionada à contaminação pelo rinovírus humano em crianças hospitalizadas, sendo ligada a 14% das infecções do trato respiratório inferior relativa às entradas em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIs). Nesse sentido, depois do vírus sincicial respiratório (RSV), o HRV representa o motivo mais recorrente de bronquiolite em crianças internadas (JACOBS *et al.,* 2013).

Além disso, foi identificado em pacientes infectados pelo rinovírus humano sintomas como congestão sinusal, produção de expectoração e tosse. Atrelado a isso, o HRV pode exacerbar sintomas de doenças pulmonares crônicas como a asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fibrose cística (JACOBS *et al.,* 2013).

FISIOPATOLOGIA

O rinovírus pertence à família *Picornaviridae,* uma das maiores famílias de vírus, que inclui alguns dos mais importantes agentes etiológicos de infecções humanas e animais. Esses são pequenos vírus de RNA, que possuem uma estrutura de capsídeo não envelopado. Além do *Rhinovirus,* outros exemplos de gêneros que compõem essa família são *Enterovirus* e *Hepatovirus.* A interação específica dos picornavírus com receptores celulares é o principal fator determinante do tropismo pelo tecido-alvo e da patologia da doença. A grande maioria dos rinovírus se ligam à molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), que é expressa em células epiteliais, fibroblastos e células endoteliais (SCHONS *et al.,* 2019).

Os rinovírus apresentam um melhor crescimento a temperatura de 33°C, o que pode justificar sua predileção pelo ambiente mais frio das vias aéreas superiores. A infecção pode se iniciar a partir de somente uma partícula viral, que penetra através do nariz, da boca ou dos olhos e inicia a infecção das mucosas do trato respiratório superior. A maior parte da reprodução do vírus ocorre no nariz, e o início e gravidade dos sintomas dependem de quando começa a eliminação viral e da quantidade de vírus produzida. O vírus induz a formação de interleucina-8 (IL-8) e a ativação dos neutrófilos. Tal ativação, além do aumento da concentração de mediadores, citocinas e quimiocinas, promove a quimiotaxia e ativação das células inflamatórias imunocompetentes. O interferon, liberado em resposta à infecção, pode limitar a progressão da doença e contribuir para os sintomas. As células infectadas ainda liberam histamina e bradicinina, que causam o “corrimento nasal” (MIYAKE et al., 2003).

A principal patologia causada pelo rinovírus é o resfriado, também chamado de rinofaringite aguda, que é uma doença benigna e autolimitada comum. O período de incubação é de 2 a 5 dias após o contágio e a doença geralmente apresenta bom prognóstico em crianças e adultos previamente sadios. Desnutrição ou imunossupressão, entretanto, são importantes fatores de risco para o resfriado, tanto para lactentes, como para crianças ou adultos (SCHONS *et al*., 2019).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As infecções respiratórias, de forma geral, apresentam sintomas semelhantes, o que acaba dificultando o diagnóstico do HRV somente por este parâmetro. Nesse sentido, é necessário a realização de exames laboratoriais para a confirmação do diagnóstico em pessoas infectadas pelo rinovírus (GERN, 2010).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Após o início dos sintomas devem ser coletadas amostras para o diagnóstico laboratorial, pois as concentrações do rinovírus humano são maiores no trato respiratório durantes os 2 primeiros dias da sintomatologia do indivíduo infectado, contudo, o vírus pode ser isolado em até 6 dias após o início do quadro clínico (JACOBS *et al.*, 2013).

As vias respiratórias inferiores devem ser investigadas, preferivelmente, por meio dos esfregaços nasofaríngeos ou aspirados, com swabs flocados. Para a investigação de infecção pelo HRV em trato respiratório inferior, entretanto, podem ser incluídos o traqueal ou aspirado brônquico inferior e fluido de BAL (GERN, 2010).

Os anticorpos, por sua vez, são medidos nas secreções séricas e nasais por neutralização, redução da placa, fixação do complemento e imunoensaio enzimático com um único antígeno (ELISA monoespecífico) nos locais de pesquisa, no entanto, estes anticorpos não são detectáveis por 1 a 3 semanas após a infecção, o que acaba não tornando útil esses tipos de medições para o diagnóstico de infecções agudas, e sim para estudos epidemiológicos (MIYAKE et al., 2003).

As culturas de vírus convencionais são mais sensíveis para a detecção do HARV e devem ser incubadas por até 14 dias, e a identificação presuntiva, por outro lado, é feita com base no CPE em linhas de células apropriadas. Somado a isso, as culturas isoladas são úteis para estudos de características de vírus e patogênese da doença (GERN, 2010).

Os métodos de cultura, todavia, não são habitualmente utilizados na prática clínica, ainda que existam relatos de considerável sensibilidade na detecção do vírus quando comparado à cultura convencional (JACOBS *et al.*, 2013).

O RT-PCR convencional e em tempo real, em decorrência das especificações exigidas para cultura ideal, as taxas de isolamento têm se mostrado baixas, na maioria das vezes, com exceção dos grandes laboratórios que servem de referência para o estudo da virologia. As técnicas de amplificação adicionais como a sequência de ácido nucleico (NASBA), por outro lado, têm sido empregadas para a detecção de infecção pelo rinovírus humano. Além disso, painéis de detecção de vírus respiratórios têm sido bastante utilizados, em virtude de sua simplicidade de operação (SCHONS *et al.*, 2019).

A genotipagem, de outro modo, foi utilizada para o diagnóstico do HRV, uma vez que este vírus foi caracterizado por seu tipo de crescimento em rim de macaco e células embrionárias humanas, contudo, este sistema evidenciou uso restrito, pois as características de desenvolvimento se alteraram com o passar do tempo *in vitro* (JACOBS *et al.*, 2013).

TRATAMENTO

O tratamento do resfriado é puramente de suporte e sintomático. Nunca deve ser

feito associado a antibióticos, devido ao risco de contribuir para a resistência bacteriana. Diversos medicamentos isentos de prescrição podem ser usados no resfriado comum, tais como:

- Anti-inflamatórios: são utilizados para alívio de dores musculares e de cabeça, mal-estar e inflamação da garganta. O mais utilizado é o Ibuprofeno;
- Analgésicos, antitérmicos e antipiréticos: indicados para a febre, cefaleia e mialgia. Os mais utilizados são o Ácido acetilsalicílico (aspirina, AAS) e o paracetamol;
- Descongestionantes: utilizados para a congestão nasal. O mais utilizado é a fenilefrina.
- Anti-histamínico: recomendados para sintomas alérgicos, como coriza, prurido nasal e prurido ocular. O mais utilizado é a dexclorfeniramina.
- Anti-sépticos nasais, fluidificantes nasais e umectantes nasais: dentre esses estão os mucolíticos e expectorantes. Ambos modificam a viscosidade do fluido do trato respiratório, facilitando sua remoção, por vezes agindo como antitussígenos. Um exemplo de fármaco muito utilizado é a acetilcisteína.

Para cada um desses fármacos devem ser levados em conta os efeitos colaterais e as contraindicações (SCHONS *et al.,* 2019).

A terapia não farmacológica também deve ser levada em consideração a depender do agravo da doença. Deve-se orientar diminuir o contato do paciente com mofo, poeira (através de máscaras) ou animais de estimação. Outros cuidados, como aumentar a ingestão de líquidos, não ingerir bebidas alcoólicas, não se expor ao fumo e alimentação adequada devem ser incentivados (SANTOS *et al.*, 2020).

TUBERCULOSE

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, existente desde os tempos pré-históricos. Ela foi descrita na antiguidade como por outros termos como "tísica" e "peste branca", sendo que o termo tuberculose foi descrito pela primeira vez em 1839, por Schöenlein (GURGEL, 2019).

O gênero causador da doença é o *Mycobacterium*, e acredita-se que o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), tenha se desenvolvido de 20.400 a 15.300 anos atrás. Estima-se que os primeiros casos de TB em humanos tenham ocorrido há mais de 5.000 anos antes de Cristo (a.C.) pois foram encontradas evidências arqueológicas e históricas em múmias egípcias (DANIEL, 2000). Também foi identificado o DNA da micobactéria em uma múmia da era pré-colombiana (1.100 a.C.) com lesões pulmonares típicas da TB no Peru (SALO et al., 1994). O bacilo causador foi descoberto em 1882 por Heinrich Hermann Robert Koch (GURGEL, 2019).

No século XIX, a TB foi responsável pela morte de centenas de milhares de pessoas no mundo. Alguns historiadores defendem que a TB foi introduzida no Brasil durante a colonização por imigrantes jesuítas e colonos infectados. A inserção da doença naturalmente causou adoecimento da população indígena, além de relatos da introdução deliberada de doenças como a TB entre as tribos indígenas, com a intenção de dizimar a população indígena (COSTA, 1987).

A incidência e mortalidade da TB tiveram redução a partir da metade do século XX, principalmente em locais com melhores condições de vida (SAVACOOL, 1986). Ela foi equivocadamente considerada como controlada na década de 80, ressurgindo devido ao aparecimento da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), e foi então apontada como reemergente em 1995 (SANTOS; BECK, 2009). Nos países de alta renda, esse agravamento foi relacionado principalmente a AIDS, porém os países de baixa renda, tinham como fatores a urbanização descontrolada e ampliação da miséria (BLOOM, 1992; CDC, 1993; ROSSMAN; MACGREGOR, 1995).

A vacina com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG), criado em 1921 promove proteção especialmente contra formas mais graves de TB em crianças. (PEREIRA et al., 2007).

EPIDEMIOLOGIA

A TB é uma doença respiratória que atinge um quarto da população mundial, por meio da infecção latente do bacilo, o que a caracteriza como um sério problema de saúde pública global, embora sua maior incidência esteja atrelada à países com alta densidade demográfica e com baixas condições socioeconômicas. Os 30 países com maior incidência

de TB têm quase 90% da população que adoece por TB todos os anos. Por afetar tantas pessoas, é definida como a doença infecciosa responsável por mais mortes no mundo, e que vem apresentando um declínio lento nas taxas de mortalidade na população, 14% acumulados entre os anos de 2015 e 2019 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Em 2019, quase 60 % de todos os casos de TB correspondem a indivíduos do sexo masculino com idade igual ou superior a 15 anos. Aproximadamente 7.1 milhões de novos casos foram confirmados no mundo, no entanto, estima-se que esse número atinja 10 milhões de casos. É estimado 1.2 milhão de mortes neste mesmo ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O Brasil está entre os 20 países com maior incidência de TB no mundo. Em 2019, foram diagnosticados 73.864 novos casos de TB no país, caracterizando um aumento em comparação a tendência de queda observada entre 2010 e 2016; o coeficiente de incidência para 2019 foi de 35 casos para cada 100 mil habitantes. Embora tenha havido diminuição de óbitos entre a população maior de 65 anos, houve aumento entre as crianças menores de 10 anos e entre os adultos até 64 anos (BRASIL, 2019a). Outro problema de saúde pública é a TB droga resistente que chega a mais de 50% dos infectados em alguns países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

SINTOMATOLOGIA

Os sintomas variam de organismo para organismo, a depender do sistema imune, de predisposição genética, doenças pré-existentes e órgãos/sistemas afetados. A TB pulmonar pode se manifestar sob as formas primária, pós-primária e miliar e o principal sintoma é a tosse prolongada (mais de 3 semanas e pode incluir expectoração, escarro hemoptoico, febre baixa especialmente no período da tarde, sudorese noturna, emagrecimento rápido, astenia e dor na região torácica (BRASIL, 2019a). Em crianças menores de 10 anos, o principal sintoma é a febre moderada por 15 dias ou mais (BRASIL, 2019c).

A TB pulmonar primária ocorre no primeiro contato com a micobactéria. Os sintomas mais comuns são irritação, febre baixa, sudorese noturna e perda de apetite, podendo não haver tosse. Na TB pulmonar pós-primária os principais sintomas incluem a tosse, seca ou produtiva, podendo apresentar sangue na expectoração, febre vespertina moderada, sudorese noturna, anorexia e alterações na ausculta pulmonar (BRASIL, 2019a).

A TB miliar acomete principalmente indivíduos com imunossupressão, como pessoas que vivem com HIV, é uma forma grave que pode ocorrer tanto no primeiro quanto no segundo contato com o MTB. Os principais sintomas relatados são: febre, tosse, perda de peso e fraqueza. Pode ser dividida quanto a manifestação clínica: fase aguda, subaguda e, eventualmente, crônica (idosos) (BRASIL, 2019a).

Já na TB extrapulmonar, pode apresentar sinais e sintomas variados, assim como também pode permanecer assintomática, sendo muitas vezes identificados durante investigação para outras doenças (BRASIL, 2019a). Seus sintomas dependem do órgão ou sistema afetado. É comumente diagnosticada em pacientes que apresentam imunossupressão grave, principalmente os que manifestam coinfecção por HIV. As principais formas diagnosticadas são: TB pleural, Empiema pleural tuberculoso, TB ganglionar periférica, TB meningoencefálica, TB pericárdica e TB óssea (BRASIL, 2011).

Apesar da sintomatologia conhecida, ainda existem muitas dificuldades em diagnosticar precocemente os pacientes, pois mesmo nos casos de TB pulmonar, em que os sintomas são mais característicos, os sintomas confundem-se a uma gripe, bronquite, pneumonia, entre outros. Essa confusão ocorre tanto entre os profissionais de saúde, quanto com os próprios pacientes, que muitas vezes acabam prolongando a busca por ajuda nos serviços de saúde. Somado a isso, está a dificuldade de confirmação laboratorial. Em 2018, 72,7% dos casos novos pulmonares apresentaram confirmação do diagnóstico por pelo menos um exame laboratorial no Brasil (BRASIL, 2019b).

FISIOPATOLOGIA

O desenvolvimento da TB depende de uma infecção bem-sucedida, ou seja, o MTB precisa superar as barreiras físicas e químicas do organismo, além de superar o potencial microbicida desencadeado pelas células de defesa, principalmente pelos macrófagos alveolares. Os fatores que favorecem tanto a eliminação quanto a persistência do bacilo dependem da virulência e da cepa bacteriana, além das características do hospedeiro, como predisposição genética, fibrose cística ou doenças imunossupressoras, como o HIV (COLLINS; KAUFMANN, 2001).

A doença pode ser causada por uma das sete espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Kock: *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. canetti, M. microti, M. pinnipedi* e *M. caprae* (COSCOLLA; GAGNEUX, 2014). Entretanto, a espécie de maior importância clínica é a *M. tuberculosis*, pois representa a maioria dos casos diagnosticados de TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Por ser uma doença respiratória, a transmissão ocorre por meio da inalação de aerossóis expelidos pela tosse, espirro ou mesmo a fala do indivíduo bacilífero, capaz de eliminar o bacilo pelas vias aéreas aos novos hospedeiros (BRASIL, 2019a). Logo, os pulmões são o sítio primário de infecção, desenvolvendo a TB pulmonar, embora 20% dos casos possam evoluir para outros órgãos, desenvolvendo a TB extrapulmonar (VERONESI; FOCACCIA, 2010).

A TB pulmonar é a forma mais frequente e também a mais relevante para a saúde pública, por ser a principal responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da

doença. Entretanto, TB pode acometer diversos órgãos e/ou sistemas podendo ser classificada em pulmonar, extrapulmonar ou mista (pulmonar e extrapulmonar). As formas mais comuns de TB extrapulmonar são a pleural, ganglionar, meningoencefálica, a pericárdica e a óssea (BRASIL, 2019).

A infecção latente por M. tuberculosis se dá quando tem a infecção e o bacilo se encontra viável, embora de forma latente no organismo. O bacilo pode voltar ao estado metabólico normal quando houver algum comprometimento da resposta imune do hospedeiro e, consequentemente, continuar a progressão para TB ativa (ESIN, *et al.*, 2013). Os indivíduos com TB latente desenvolvem uma resposta imune frente ao MTB, formando granulomas e ativando células específicas. Os linfócitos T CD8+ antígeno específicos conseguem produzir IFN-γ, uma citocina que age ativando outras células T e macrófagos do tipo M1, assim como a produção de IL-2, essencial para a proliferação celular do tipo Th1 e para manutenção da resposta imune (BAE *et al.,* 2016).

Cerca de 85% dos indivíduos que desenvolvem TB ativa conseguem ser curados com o tratamento tradicional de 6 meses (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Após o início do tratamento, com 15 dias já não há transmissão do bacilo (BRASIL, 2019a). Portanto, a TB é uma doença tratável e curável, que necessita de melhores condições de vida para a população e maior investimento em diagnóstico precoce para seu controle, uma vez que a maior incidência está associada a condições de pobreza e desigualdade social (BRASIL, 2010).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

Para o diagnóstico da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) é realizado a prova tuberculínica (PT) e os ensaios de liberação do interferon-gama (Interferon-Gamma Release Assays - IGRA). O diagnóstico de ILTB é indicado em populações de maior risco para desenvolvimento de TB (BRASIL, 2018)

Para o diagnóstico da TB ativa, os testes disponíveis no Brasil incluem os testes bacteriológicos (baciloscopia de escarro, a cultura, o teste rápido molecular para TB (TRM-TB)), os testes de diagnóstico por imagem (radiografia, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de prótons, cintilografia pulmonar ventilação-perfusão, Ressonância nuclear magnética) e o exame histopatológico (BRASIL, 2019a).

Entre os exames, mais recomendados:

a) Prova tuberculínica: é indicado para o diagnóstico de ILTB e como auxiliar no diagnóstico de TB ativa em crianças. Consiste na aplicação da tuberculina, no Brasil é o PPD-RT 23, por via intradérmica e feita a leitura de endurado palpável de 48 a 72 horas após para a interpretação do resultado (ARNADOTTIR *et al.*, 1996). Tem

especificidade de 97% e sensibilidade de 77%.

b) Ensaio de liberação de interferon-gama: testes específicos para o MTB. O teste de QuantiFERON®-TB Gold in tube quantifica os níveis de interferon-gama liberado pelas células T de memória após estimulação de sangue total com os antígenos, por meio de um ensaio imunoenzimático (CELLESTIS QIAGEN COMPANY, 2013). O T-SPOT® TB é um método imunoenzimático simplificado que após exposição aos antígenos, quantifica as células T efetoras específicas ativadas (OXFORD IMMUNOTEC, 2013).

c) Baciloscopia ou exame de microscópio direto: é capaz de detectar os pacientes sintomáticos respiratórios e também a presença do MTB em amostras de prováveis sítios da doença como urina, secreção de lesões sugestivas, lavado gástrico, lavado brônquico, o escarro induzido e materiais de biópsia e ressecção (BRASIL, 2019).

Consiste na pesquisa do MTB, um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), em um esfregaço de amostra clínica, sendo preparado e corado. É um método simples e de baixo custo, entretanto, tem baixa sensibilidade, entre 25% a 65%. Contudo, essa sensibilidade pode variar de acordo com o tipo de lesão, tipo e número de amostras e o profissional que está realizando o teste, podendo chegar a 90% de sensibilidade (BRASIL, 2008).

É indicado para pacientes com sintomas ou suspeita radiológica de TB pulmonar, além de ser indicada para o acompanhamento do tratamento e para confirmação de cura (BRASIL, 2019).

b) Cultura: considerada padrão-ouro, apresenta maior sensibilidade que a baciloscopia e também possui elevada especificidade no diagnóstico da TB, podendo aumentar em 20% o diagnóstico bacteriológico (BRASIL, 2019c). É realizada pela semeadura da amostra em meios de cultura e o resultado é mais demorado. A cultura também permite que se identifique a espécie da micobactéria e permite a realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (BRASIL, 2008).

c) Teste rápido molecular: tem sido utilizado mais recentemente, principalmente por sua rapidez, sensibilidade e especificidade. Este teste realiza a amplificação de ácidos nucleicos pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O resultado fica pronto em duas horas, identifica a presença ou ausência do complexo *M. tuberculosis* e inclui testagem para resistência a Rifampicina. É capaz de identificar a presença de material genético dos micro-organismos vivos ou mortos e, portanto, não é utilizada para o acompanhamento do tratamento. Os materiais que podem ser utilizados para este teste incluem além do escarro, amostras extrapulmonares como líquor, amostras de gânglios linfáticos e outros

tecidos, sendo que nessas amostras o resultado negativo não exclui o diagnóstico (BRASIL, 2019).

d) Radiografia de tórax: escolha inicial e mais comum dentre os métodos de imagem para a TB pulmonar, deve ser observada juntamente com exames laboratoriais comprobatórios. Raramente a radiografia não apresenta alterações, mesmo existindo a doença, sendo mais frequente em pessoas em imunossupressão mais avançada (BRASIL, 2019).

e) Exame histológico: é a busca por tecido granulomatoso com necrose caseosa ou bacilos em fragmentos de tecido, obtidos por biópsia. Ele é comumente utilizado nos casos extrapulmonares e nas formas pulmonares que se apresentam como doença difusa nos exames de imagem, ou ainda em indivíduos imunossuprimidos. Sendo que ele apresenta uma frequência maior de ser positivo quanto mais avançada é a imunossupressão (CONDE; FITERMAN; LIMA, 2011).

Nos casos onde o diagnóstico laboratorial não é possível, é realizado o diagnóstico clínico, a partir da suspeita de TB e quando possível associado a outros exames complementares, como exames de imagem (BRASIL, 2019).

Além disso, devido às dificuldades no diagnóstico ainda encontradas, o diagnóstico diferencial para outras doenças é realizado, como neoplasias, outras micobactérias, infecções fúngicas e outras doenças bacterianas. Entretanto é importante excluir a possibilidade de outros microrganismos no diagnóstico diferencial (BRASIL, 2019).

TRATAMENTO

O esquema de tratamento para TB ativa no Brasil é padronizado, com associação de antimicrobianos com funções específicas para eliminação do bacilo, e compreende duas fases: a intensiva e a de manutenção. O tratamento básico para adultos e adolescentes é de dois meses de fase intensiva com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol e de quatro meses de fase de manutenção com rifampicina e isoniazida, exceto para TB meníngea e osteoarticular, que são dois meses de fase intensiva e 10 meses de fase de manutenção. Um ponto importante a ser observado é que a dose diária do medicamento altera conforme o peso corporal do paciente (BRASIL, 2019a). O esquema básico em crianças com menos de 10 anos de idade é composto por três fármacos na fase intensiva com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e dois na fase de manutenção com rifampicina e isoniazida (BRASIL, 2019a).

Esquemas especiais, incluindo outros fármacos, são preconizados para diferentes populações. É recomendado que os esquemas especiais sejam utilizados em unidades com perfis assistenciais especializados.

O tratamento da TB muitas vezes têm reações adversas que podem dificultar a adesão. As reações adversas podem ser de natureza irritativa, alérgica e tóxica. Esses efeitos podem ser menores, dentre os quais náusea, vômito, epigastralgia, prurido, dor nas articulações, neuropatia periférica, perda de apetite, insônia, ansiedade e hiperuricemia, não necessitando, de forma geral, de introdução de outros medicamentos para reduzir essas reações; ou maiores, como exantemas, convulsões, icterícia, neurite ótica, entre outros, nos quais, algumas vezes é necessária a interrupção do tratamento (MACIEL *et al.,* 2010).

O tratamento da ILTB atualmente é padronizado com dois regimes, o de isoniazida e o de rifampicina (BRASIL, 2019a).

O tratamento com H é o regime preferencial. A dose é de 5 a 10 mg/kg/dia de peso e em crianças menores de 10 anos de idade é de 10 mg/Kg/dia de peso até dose máxima de 300mg/dia. Tempo de tratamento: 6 ou 9 meses com 180 doses e de 9 a 12 meses com 270 doses (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Já o tratamento com rifampicina é indicado para indivíduos com mais de 50 anos de idade, crianças menores de 10 anos de idade, hepatopatas, contatos de monorresistentes à isoniazida e intolerância à isoniazida. A rifampicina está contraindicada nas PVHIV em uso de inibidores de protease ou de Dolutegravir. A dose é de 10 mg/kg/dia de peso e em crianças menores de 10 anos de 15 (10-20) mg/kg/dia de peso, até a dose máxima de 600 mg por dia por 04 meses (BRASIL, 2019a).

Uma das preocupações para diminuir a epidemia da TB trata-se das altas taxas de abandono. Entre as causas de abandono do tratamento estão sexo, idade produtiva, não ter ocupação, baixa escolaridade, raça não branca, desemprego, drogas ilícitas, tabagismo, irregularidade no tratamento e tratamento prévio (NATAL et al., 1999; PRADO, 2010; BEZERRA et al., 2020).

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

HISTÓRICO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma infecção causada por fungos dimórficos e foi descrita pela primeira vez, como um granuloma coccidioidico, por Adolpho Lutz e publicada na Revista Semanal de Medicina e Cirurgia em 1908. Na época Lutz descreveu dois casos em homens, entre 30 e 40 anos de vida, e com acometimento de pele e de mucosa oral (LUTZ, 1908). Porém, apenas em 1930, quando Floriano de Almeida realizou um estudo e encontrou diferenças entre o granuloma coccidioidico presente nos Estados Unidos da América e no Brasil; foi possível a identificação de um novo gênero: o *Paracoccidioides* (ALMEIDA *et al.*, 1930; NOGUEIRA, 2012).

Até o momento existem duas espécies documentadas: o complexo *P. brasiliensis* e *P. lutzii*, sendo este último descrito mais recentemente no ano de 2013 (TEIXEIRA *et al.*, 2014).

EPIDEMIOLOGIA

A PCM é a micose mais prevalente na América Latina e é endêmica no Brasil (aproximadamente 80% de todos os casos), Colômbia, Venezuela, Equador e Argentina. Dos casos identificados em países não endêmicos, como os países europeus, Estados Unidos, Canadá, Japão, África e Oriente Médio; a maioria estava relacionada com imigrações ou viagens (AJELLO; POLONELLI, 1985; BUITRAGO; CUENCA-ESTRELLA, 2012; KAMEI *et al.*, 2003).

A incidência anual estimada é entre 0,71 a 3,70 casos por 100 mil habitantes. No Brasil a PCM é a oitava causa de morte entre as doenças infecciosas. (BELISSIMO-RODRIGUES, F.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R.; 2011; MARTINEZ, 2017; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

No Brasil a PCM ocorre principalmente nas regiões norte e centro-oeste do país; e com maior acometimento em homens (MARTINEZ, 2017; HAHN *et al.*, 2019; PANIAGO *et al.*, 2003). O crescimento do fungo está relacionado ao solo infectado e a associação com exposição ao ambiente rural e atividades de agricultura, sendo de maior risco nas plantações de café e tabaco e em locais com presença de rios, florestas e em temperatura amena (RESTREPO; MCEWEN; CASTANEDA, 2001; MARTINEZ, 2017).

FISIOPATOLOGIA

A infecção ocorre pela inalação de conídios suspensos no ar. Ao atingirem os pulmões e alvéolos ocorre a mudança, devido a temperatura corporal, da forma micelar para a leveduriforme e então inicia-se a propagação, através de brotamento. A disseminação da

doença pode ocorrer pelas vias linfáticas ou hematogênicas (SAN-BLAS, G; SAN-BLAS, F., 1994; BOCCA *et al*., 2013).

As formas clínicas da PCM (aguda/subaguda e crônica) estão relacionadas ao tipo de resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro (BENARD, 2008).

Pacientes assintomáticos apresentam uma resposta celular do tipo T-helper 1 (Th-1) com ativação de macrófagos e formação de granulomas; impedindo assim, a evolução para formas sintomáticas da doença (CASTRO *et al*., 2013).

No quadro agudo/subagudo da PCM há o predomínio da resposta imune humoral, com o estímulo das células do tipo Th-2 e Th-9; e consequente produção de várias interleucinas (IL), entre elas: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-21. Destaca-se a atividade da IL-5, responsável pela produção de eosinófilos; e da IL-4, pela inibição da atividade dos macrófagos; favorecendo assim, uma maior suscetibilidade e gravidade da doença (CASTRO *et al*., 2013).

Na forma crônica há uma resposta mista com participação dos tipos Th-1, Th-2 e Th-9; porém com predomínio das respostas dos tipos Th-17 e Th-22. Neste quadro da PCM pode ocorrer um controle da resposta inflamatória, através da inibição da atividade de macrófagos; ou uma exacerbação da resposta imune, com a ativação de neutrófilos e consequente lesão tecidual (CASTRO *et al*., 2013).

SINTOMATOLOGIA

A PCM é classificada em PCM infecção e PCM doença. A PCM infecção ocorre em pacientes infectados assintomáticos ou com sintomas subclínicos. Entre as formas clínicas, a doença pode ser classificada em aguda/subaguda, crônica e com sequelas (SAN-BLAS; NINO-VEGA, 2001; SHIKANAI-YASUDA *et al*., 2017).

Forma aguda/subaguda

A forma aguda, também chamada de juvenil, acomete pessoas mais jovens e apresenta proporção entre os sexos menor que a forma crônica. O desenvolvimento dos sintomas geralmente ocorre entre um período curto de latência (PANIAGO *et al*., 2003; SHIKANAI-YASUDA *et al*., 2017).

Na forma aguda/subaguda ocorre frequentemente linfonodomegalia disseminada, esplenomegalia, hepatomegalia, manifestações digestivas e lesões cutâneas. Sintomas inespecíficos, como anorexia e perda ponderal podem estar presentes. O comprometimento pulmonar é raro (PANIAGO *et al*., 2003; DE MACEDO *et al*., 2017).

Forma crônica

É a forma mais comum e corresponde de 74% a 96% dos casos. Há o predomínio de homens entre 30 e 60 anos de idade. A manifestação dessa forma ocorre em meses ou anos após a infecção inicial. (SHIKANAI-YASUDA *et al*., 2017).

A PCM crônica pode ser classificada em unifocal ou multifocal, comprometendo principalmente pulmão (90%, sendo 25% unifocal), mucosas e pele. Estas classificações podem ser subdivididas em leves, moderadas ou graves (BOCCA *et al*., 2013). Os casos mais graves estão relacionados ao acometimento intenso pulmonar, adrenal e sistema nervoso central (PANIAGO *et al*., 2003; SHIKANAI-YASUDA *et al*., 2017).

A PCM pulmonar comumente se manifesta com quadro clínico de infecção respiratória. Radiograficamente as lesões pulmonares mostram padrões nodulares (conglomerados ou disseminados), infiltrativos (restrito, pneumônico ou difuso), fibroso ou cavitário (ACHENBACH *et al*., 2002).

Sequelas

A cicatrização da doença decorre do acúmulo de colágeno e formação de fibrose nos órgãos atingidos pelo processo inflamatório da doença (SHIKANAI-YASUDA *et al*., 2017).

Nas formas agudas, as sequelas podem se apresentar com a obstrução de linfáticos abdominais, dificuldades de absorção e perda de proteínas (PANIAGO *et a*l., 2003; SHIKANAI-YASUDA *et al*., 2017).

Na forma crônica, esse processo leva a alterações de função nos órgãos, como: fibrose pulmonar, redução da função adrenal, comprometimento do sistema nervoso central, disfonia, lesões em orofaringe, tosse e obstrução laríngea. Aproximadamente metade dos casos, apresenta fibrose pulmonar podendo ocasionar outras complicações, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (PANIAGO *et a*l., 2003; SHIKANAI-YASUDA *et al*., 2017).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

A suspeita de PCM ocorre através da avaliação clínica e/ou exposição epidemiológica do paciente, no qual deve-se avaliar o estado geral e investigação de órgãos e sistemas acometidos; de acordo com a forma de apresentação da doença. Para o auxílio diagnóstico podem ser solicitados exames laboratoriais, como: hemograma, velocidade de hemossedimentação, testes bioquímicos hepáticos, proteínas totais e frações, função renal e eletrólitos; além de exames de imagem, conforme a suspeita clínica (SHIKANAI-YASUDA *et al*., 2017).

O padrão-ouro para diagnóstico de infecções fúngicas é a identificação do agente (*Paracoccidioides* spp.), através da observação direta no microscópico do escarro ou outras amostras clínicas, seguido do crescimento em cultura (TELES; MARTINS, 2011). Em caso de lesões orais ou de pele, o exame histopatológico usando solução de metenamina-prata ou ácido periódico-Schiff é útil e prático (MARQUES, 2012).

O guideline brasileiro, publicado em 2017, propõe algumas definições para

padronizar o diagnóstico da PCM (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017):

> "a) Caso suspeito: apresentação de uma ou mais das seguintes manifestações, excluindo-se tuberculose e outras doenças com quadro clínico similar, por pelo menos 4 semanas: (1) tosse com ou sem expectoração e dispneia; (2) sialorréia, odinofagia ou rouquidão; (3) lesão na mucosa nasal ou oral; (4) lesões de pele; (5) adenomegalia cervical ou generalizada, com ou sem supuração e fistulização; (6) criança ou jovem adulto com hepatoesplenomegalia e/ou tumefação abdominal;
>
> b) Caso provável: quadro clínico compatível com PCM e anticorpos séricos anti-P. brasiliensis/P. lutzii detectados preferencialmente por teste quantitativo de imunodifusão dupla (IDD) ou contraimunoeletroforese (CIE);
>
> c) Caso confirmado: quadro clínico compatível com PCM com amostra (secreção, fluido corporal ou material lesional) apresentando elementos fúngicos sugestivos de infecção por P. brasiliensis/P. lutzii"

Testes sorológicos são importantes não apenas no diagnóstico, mas também para acompanhar a resposta do hospedeiro ao tratamento (DEL NEGRO *et al.*, 2000; MARQUES, 2012). Os títulos de anticorpos diminuem progressivamente com o controle clínico e, portanto, para atingir os critérios de cura sorológica devem ser obtidos diluição de 1:2 ou menos (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017). Os principais testes sorológicos são IDD, CIE, ensaios imunoenzimáticos (ELISA) ou immunoblots (IB), com a sensibilidade de 80-95% e especificidade de 85-100% (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017). Destes, o mais utilizado é o IDD devido à alta especificidade, sensibilidade, simplicidade e custo acessível (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017; TELES; MARTINS, 2011). Os testes podem apresentar resultados falsos-positivos com histoplasmose, aspergilose e leishmaniose. Nos casos de diagnóstico incerto, é sugerido a utilização de dois testes sorológicos para detecção de anticorpos, por exemplo, IDD associado ao IB (DO VALLE *et al.*, 2001; MARTINS *et al.*, 1997).

Testes moleculares como, por exemplo, a PCR (reação em cadeia da polimerase), conseguem detectar o *P. brasiliensis* mesmo quando há falha na observação microscópica e detecção de anticorpos (TELES; MARTINS, 2011).

TRATAMENTO

Existem antifúngicos diversos disponíveis para manejo terapêutico da PCM, incluindo derivados azólicos, derivados de sulfonamida, anfotericina B (formulações em desoxicolato, lipídio e complexo lipossomal) e Terbinafina. Destes, os mais utilizados são o Itraconazol (ITC); a associação de sulfametoxazol-trimetoprim e a anfotericina B, esta última em casos mais graves (PANIAGO *et al.*, 2003; MARQUES, 2013; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

Nos casos leves e moderados a droga de escolha é o ITC. Em casos leves a dose recomendada é 200 mg diário durante 6-9 meses e, em casos moderados, a mesma dose

por 12-18 meses (MARQUES, 2012). Com o início do tratamento observa-se regressão das lesões cutâneas em 30 dias; regressão da linfadenopatias em 45 e 90 dias e estabilização das imagens radiológicas em 6 meses (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017). Na presença de contraindicação ao uso do ITC, a segunda opção é sulfametoxazol-trimetoprim, porém requer período de tratamento mais prolongado que ITC. Possui como vantagens sua grande disponibilidade no sistema público de saúde do Brasil, formulações orais e venosas e boa absorção. É a droga de escolha também em casos de suspeita de falha terapêutica e no tratamento concomitante da tuberculose. A dose recomendada é de 2400 mg + 480 mg diário por 12 meses em casos leves e a mesma dose durante 24 meses em casos moderados (MARQUES, 2012). Outras opções são os derivados azólicos (exemplos: voriconazol, posaconazol, isavuconazol) que podem ser substitutos do ITC (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

Nos casos graves e nas formas disseminadas, a droga de escolha é a anfotericina B em desoxicolato ou formulação lipídica. A duração do tratamento depende da estabilização clínica do paciente, no entanto, ela deve ser administrada pelo menor tempo possível (média de 2-4 semanas) e a dose varia de acordo com formulação da Anfotericina (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017). Quando há risco de complicações, alguns pacientes podem se beneficiar do uso de corticoides associado a terapia antifúngica (BENARD *et al.*, 2012; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

PNEUMONIAS

HISTÓRICO

A pneumonia é um dos principais problemas de saúde pública que leva a óbito milhares de pessoas em todo o mundo. Os casos de pneumonia se elevaram drasticamente no ano de 2019, para 2020 devido a pandemia da COVID-19. No Brasil os leitos de terapia intensiva foram ocupados por pacientes com pneumonia grave (GRANDO *et al.* 2020).

A pandemia da COVID-19 deixou milhares de óbitos. Até o momento, não existe apenas uma medicação específica ou vacina que controle a pneumonia, uma vez que, a doença é causada por uma gama de patógenos. Pahal, Rajasurya e Sharma (2021) recentemente classificaram a pneumonia por infecção adquirida dividindo-a em duas: PAC (pneumonia adquirida na comunidade) e pneumonia nosocomial. A PAC é caracterizada pelo diagnóstico da pneumonia em pacientes não hospitalizados que apresentam sintomas de acometimento respiratório ou perfil sintomatológico após 48 horas de admissão nos hospitais. Por outro lado, a pneumonia nosocomial é mais ampla, sendo subdividida em três: pneumonia adquirida em hospitais (HAP), pneumonia associada ao ventilador (VAP) e pneumonia associada a cuidados de saúde (HCAP).

De acordo com o manual global descrito pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em pacientes com suspeita de HAP, a investigação médica é criteriosa e considera locais em que em que indivíduo vive, esteve e possíveis contatos com infectados, para direcionamento do diagnóstico frente a identificação do agente etiológico. Além disso, contato com solos ou água contaminada, animais silvestres e domésticos infectados também são importantes fontes de transmissibilidade usados como apoio no diagnóstico diferencial (LON, B; LONG, D.; KOYFMAN, 2017).

A pneumonia adquirida na comunidade está geralmente associada a infecções causadas pelas seguintes bactérias: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus, Moraxela catarrhalis, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Klebisiella pnemoniae* e *Fusabacterium spp*. (DOERN, 2018). Indivíduos imunocomprometidos (HIV, Tuberculose ativa, COVID-19 e outras doenças respiratórias) com PAC ou pneumonia nosocomial, são duplamente afetados pois são mais suscetíveis a infecções pelos fungos *Cryptococcus neoformans, Nocardia asteroides, Sporothrix schenckii, Aspergillus spp, Zygomycetes, Pneumocystis (carinii) jiroveci, Toxoplasma gondii, Paracoccidioides brasiliensis, Paracoccidioides lutzii, Pneumocytis (carinii) jirovecii, Strogyloides stercolaralis* (MA, CISSÉ; KOVACS, 2020; GASPAR *et al.* 2020; SHIKANAI-YASUDA, *et al.*2018; MARCHESE *et al.* 2021).

Uma variedade de vírus inclui ambas as classificações e observa-se que as infecções mais frequentes em neonatos e crianças têm sido por adenovírus, influenza B e parainfluenza. Em contrapartida, em adultos, infecções por citomegalovirus, influenza aviária, influenza suína, hantavírus, SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, vírus da herpes e vírus respiratório sincicial incluem o maior número de notificações no sistema de saúde público e

privado (DANDACHI, RODRIGUEZ-BARRADAS, 2018; POHL *et al.,* 2021).

Contudo, o sistema de saúde brasileiro apesar de utilizar uma variedade de métodos de diagnóstico e anamnese o mais completa possível, têm encontrado dificuldades no tratamento de pacientes positivos para múltiplos patógenos, já que são resistentes a vários antibióticos (DE OLIVEIRA *et al*., 2021).

EPIDEMIOLOGIA

As infecções do trato respiratório inferior, que incluem pneumonias e bronquites, é uma das maiores causas de morte no mundo. Em 2016, foi responsável por 1 milhão de mortes em adultos maiores de 70 anos e 2.4 milhões de mortes em pessoas de todas as idades (TROEGER *et al*., 2018). Em 2017, causaram aproximadamente 809 mil mortes em crianças menores de 5 anos, sendo responsável por 15% das mortes nessa faixa etária em 2017, sendo então a maior causa de morte em crianças menores de 5 anos no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019; TROEGER *et al*., 2020).

Essa mortalidade está fortemente relacionada com desnutrição, pobreza e dificuldades de acesso aos serviços de saúde sendo então os países mais pobres os mais atingidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). A pneumonia pneumocócica é a principal etiologia responsável pela incidência de infecção respiratória inferior e mortalidade em crianças e adultos (TROEGER *et al*., 2018).

Com o advento das vacinas, melhora da situação socioeconômica, mais acesso a serviços de saúde e medicamentos e outros avanços na saúde, houve redução das taxas de mortalidade por pneumonia nas últimas décadas na maioria dos países, porém a doença ainda é a quarta maior causa de mortalidade geral no Brasil, excluindo-se as causas externas (WELTE; TORRES; NATHWANI, 2012). No Brasil, é a causa mais frequente de doença respiratória na hospitalização em crianças e em complicações perinatais (BRASIL, 2017).

Dentre os agentes etiológicos, o *Streptococcus pneumoniae* é o de maior prevalência em todo o mundo e o que mais causa internações e óbitos (MOBERLEY *et al.* 2014; TROEGER *et al*., 2020).

SINTOMATOLOGIA

Como visto anteriormente, a pneumonia é uma forma de infecção respiratória aguda que afeta os pulmões, apresentando então sinais e sintomas consistentes com infecção do trato respiratório inferior. Esses sintomas podem ser precedidos por sintomas de infecção das vias aéreas superiores (SCHAWARTZMAN *et al*., 2010).

Os sintomas de pneumonia são semelhantes independentemente da causa da

doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Quanto a sintomatologia, ela pode ser dividida entre pneumonia e pneumonia grave. A tosse seca ou com expectoração é o sintoma mais comum (SCHAWARTZMAN *et al.,* 2010; WELTE; TORRES; NATHWANI, 2012).

Segundo o Guia da Sociedade Torácica Britânica, a pneumonia pode ser diagnosticada por meio de alguns critérios: Sintomas de doença aguda do trato respiratório inferior: tosse e um ou mais dos seguintes - expectoração,dispnéia e/ou dor torácica. Achados focais ao exame físico: redução localizada do murmúrio vesicular, aumento do frêmito toraco-vocal, macicez à percussão, pectorilóquia, dentre outros; Pelo menos um achado sistêmico: confusão, cefaléia, sudorese, calafrios, mialgias, febre; Infiltrado radiológico não presente previamente, além de exclusão de outras causas que resultam em achados semelhantes (LIM *et al.,* 2009; ECLLES et al., 2014). Alguns escores auxiliam na prática clínica que além de trazerem os sintomas para serem analisados, indicam os parâmetros como o CURB-65 (LIM et al., 2009).

Em crianças, os sinais adquirem especial importância pela dificuldade semiológica e também por alguns sintomas não se manifestarem (GOMES, 1988). Nelas, a palidez cutânea, a cianose, o aumento do esforço respiratório como os batimentos da asa do nariz, grunhidos, tiragem intercostal, taquipneia e vários níveis de dispneia podem ser observados (SHAH *et al.*, 2017). Em casos mais graves, têm sido observados toxemia, prostração, agitação, vômitos, hipotermia, dessaturação, desidratação e hipovolemia levando ao choque séptico (SCHAWARTZMAN *et al.*, 2010).

Os exames hematológicos podem se apresentar como hipercapnia, leucopenia, leucocitose entre outros achados nos exames de sangue, exames indicativos de pneumonia podem estar presentes mesmo sem dor torácica ou febre. A saturação de oxigênio pode indicar a gravidade do paciente e conduzir a conduta de encaminhamento e tratamento do paciente (SCHAWARTZMANN *et al.*, 2010).

FISIOPATOLOGIA

As respostas imunes, inata e adaptativa, são responsáveis pela defesa contra os agentes etiológicos que causam a pneumonia. O objetivo das respostas é controlar a disseminação dos patógenos e evitar que a infecção se espalhe no hospedeiro (ABBAS; ANDREW; PILLAI, 2008).

Patógenos bacterianos, virais ou fúngicos são inalados por indivíduos saudáveis ou imunocomprometidos, fixando-se no interior dos macrófagos alveolares, acometendo os pulmões do hospedeiro. Neste tipo de infecção, somente patógenos intracelulares são capazes de sobreviver dentro da célula (Ex. *Paracoccidioides brasiliensis, P. lutzii, Mycobacterium tuberculosis, Haemophilis, Influenzae, SARS-CoV 2*). Por outro lado,

bactérias extracelulares (*Streptococcus pyogenes. S. pneumoniae, Staphyloccocus aureus*) e parasitas (*Strogyloides stercolaralis* podem multiplicar-se apenas fora das células do hospedeiro, migrando por circulação sanguínea ou linfática para tecidos, lúmen intestinal e respiratório (LEVINSON, 2016).

O primeiro mecanismo solicitado de defesa é o sistema imune inato, caracterizado pela ação de células fagocitárias (macrófagos, monócitos, neutrófilos, células natural killer, e células dendríticas) que reconhecem nestes microrganismos, padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). O reconhecimento ocorre por uma série de moléculas de superfície denominadas de receptores de reconhecimento padrão (PRRs). A ligação dos PAMPs aos PRRs permite que os patógenos sejam internalizados por vesícula, formando um fagossomo, que posteriormente se funde ao lisossomo, chamado de fagolisossomo (MURPHY; WEAVER, 2016).

No fagolisossomo, existem vesículas que contêm enzimas de ações anti oxidantes (reativos intermediários de oxigênio e nitrogênio) que são liberadas para eliminação dos patógenos. Os fagócitos mononucelares podem aumentar essa atividade microbicida recebendo estímulo por sinalização da citocina IFN-y, produzida por linfócitos e fagócitos. O sistema complemento também é um colaborador, por meio de diferentes vias (clássica, alternativa e lectina) que estimulam a fagocitose e induzem a lise celular em células infectadas (MURPHY; WEAVER, 2016).

A resposta imune adaptativa pode ser mediada por célula (Th1 e Th17) ou humoral (Th2). Na resposta Th1 (intracelular), o IFN-y é secretado pelas células T CD4 (auxiliares) e T CD8 (citotóxicas), resultado do reconhecimento da apresentação do antígeno intracelular que foi processado e associado às moléculas de MHC (I ou II, respectivamente). O reconhecimento gera ativação das funções efetoras dos linfócitos, recrutamento de células da inflamação e macrófagos microbicidas. Em contrapartida, agentes extracelulares, para serem eliminados, interagem com anticorpos ligados à superfície dos linfócitos B, são reconhecidos e induzem uma produção maciça de anticorpos neutralizantes (IgE, IgG e IgA). O resultado é a neutralização ou opsonização dos patógenos para ação direta de citotoxicidade de mastócitos e eosinófilos (MURPHY; WEAVER, 2016).

Perante a regulação das respostas imunes, é possível classificar a pneumonia apresenta duas formas clínicas: aguda e crônica. Na forma aguda, ocorre uma desregulação da resposta imune Th1 pela diminuição da citocina IFN-y e aumento de IL-4, que eleva a produção de anticorpos (Th2). Como resultado da resposta aguda, são observados alterações inflamatórias sistêmicas e trombocitopenia. Além disso, o excesso da inflamação deixa sequelas profundas e pode levar ao choque séptico, ocasionando a morte do indivíduo. O que acontece na forma crônica, é que na resposta Th1, parte dos granulomas formados para impedir a disseminação dos patógenos ficam frouxos. A resposta persistente, a longo prazo, gera dano tecidual e sequelas profundas aos portadores da

doença crônica (MENDES, 2017; DRAIN *et al.*, 2018).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

Apesar do avanço nos métodos de diagnósticos de pneumonia, os sinais vitais e achados do exame de tórax auxiliam no manejo clínico. O diagnóstico se baseia na clínica médica, através dos sintomas junto ao exame físico, exames de imagem (radiografia de tórax e tomografia computadorizada) e laboratoriais (hematológicos, bioquímicos, hematológicos, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação) (METLAY; KAPOOR; FINE, 1997; HUNTON, 2019; AVILA et al*.,* 2020).

Entre os sinais e sintomas que orientam no diagnóstico estão a assimetria de expansão do tórax, ruídos adventícios, saturação de oxigênio menor que 95%, frequência respiratória alta, febre e alteração mental (METLAY *et al.,* 2019). Também é realizada uma entrevista com o paciente pontuando a sociodemografia, hábitos de vida, socialização em comunidade, comorbidades e fatores ambientais para registro no histórico e avaliação completa (NOBRE; MION, 2016; SHIKANAI-YASUDA *et al.* 2018).

Para detectar os agentes etiológicos, é solicitado o padrão ouro para cada infecção. Em infecções virais, a detecção é feita em aspirados nasofaríngeos ou expectorações induzidas por PCR (reação em cadeia de polimerase) (RUUSKANEN et al*.,* 2011). Nas infecções bacterianas, é realizada a coloração da técnica de Gram no escarro sob lâmina a fresco para visualização microscópica, classificando-as segundo morfologia (cocos, cocobacilos, bacilos/bastonetes, espirais, etc.), agrupamento (em cachos, pares, fileiras, bífidos, etc.) e retenção do corante positiva (Ex.: *Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*) ou negativa (Ex.:*Enterobacteriaceae, Neisseria spp.*). (GEPHART *et al.,* 1981). Já os membros pertencentes à Ordem *Mycobacteriales* não são bem corados nesta técnica, e por isso usa-se o método de Ziehl-Neesen (Ex.: *Mycobacterium tuberculosis e Nocardia spp.)* (BRASIL, 2019; HALLBERG, 1946). Nas doenças fúngicas (*Aspergilus spp., Cryptococcus spp., Paracoccidioides spp.*) o diagnóstico é feito por microscopia com lâminas frescas de aspirados de lesões micológicas (AMBRÓSIO et al., 2014).

Exames sorológicos, tais como testes rápidos, ELISA, imunodifusão, são utilizados no diagnóstico, mas contribuem para monitorar o tratamento pela diminuição ou aumento na titulação de anticorpos (MINEO, 2016; SHIKANAI-YASUDA *et al.,* 2018).

TRATAMENTO

O tratamento antibiótico inicial é definido de forma empírica pois não há possibilidade de se obter resultados de exames microbiológicos logo após o diagnóstico de PAC, o que permitiria direcionar o tratamento a agentes específicos. A escolha do antibiótico deve levar em consideração: 1) patógeno mais provável na área de abrangência; 2) fatores de risco

individuais; 3) presença de comorbidades; e 4) fatores epidemiológicos, como viagens recentes, alergias e relação custo-eficácia (MARTIN-LOECHES, *et al*., 2021).

As recomendações norte-americanas, europeias, britânicas e latino-americanas diferem quanto ao tratamento destes casos. As orientações britânicas, europeias e da Associação Latinoamericana do Tórax colocam menos importância nos patógenos atípicos para os casos menos graves e não recomendam a sua cobertura inicialmente. Recomendações britânicas e europeias promovem a amoxicilina como tratamento de primeira escolha, reservando os macrolídeos como droga alternativa (LIU *et al*., 2009; ALAT, 2004).

Tratamento de pacientes ambulatoriais

O último *guideline* para manejo clínico de PAC elaborado pela *American Thoracic Society* (ATS) recomenda tratamento baseado na gravidade (e por consequência o local de tratamento), na presença de comorbidades e na presença de fatores de risco para patógenos específicos, assim como a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (CORREA *et al*., 2018; METLAY *et al*., 2019).

Ambas recomendam, para adultos com quadros leves ou sem fatores de risco para patógenos resistentes a antibióticos, β-lactâmicos (Amoxicilina 1g, Doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia, ou um macrolídeo (Azitromicina 500 mg no primeiro dia, em seguida 250 mg por dia ou claritromicina 500 mg duas vezes ao dia) em áreas com resistência pneumocócica à macrolídeos <25%. Para pacientes ambulatoriais adultos com comorbidades, como doença cardíaca, pulmonar, hepática ou renal crônica; diabetes mellitus; alcoolismo; malignidade, recomendam o uso de terapia combinada (amoxicilina + clavulanato 500 mg + 125 mg três vezes ao dia, ou amoxicilina + clavulanato 875 mg + 125 mg duas vezes ao dia, ou uma cefalosporina (cefuroxima 500 mg duas vezes ao dia) ; e macrolídeo ou monoterapia com fluoroquinolona respiratória (Levofloxacina 750 mg por dia, moxifloxacina 400 mg por dia) (CORREA *et al.,* 2018; METLAY *et al*., 2019).

Tratamento de pacientes internados em enfermarias

A monoterapia com o uso de uma fluoroquinolona respiratória isolada (levofloxacino, moxifloxacino) ou a associação de um β-lactâmico a um macrolídeo têm sido recomendadas para o tratamento de pacientes internados em enfermarias devido a boa cobertura e resultados nas infecções causadas por *S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae ou Legionella sp*. (ANDERSEN et al., 2017). As fluoroquinolonas respiratórias apresentam ampla cobertura, comodidade posológica e facilidade na transição da terapia parenteral para a oral. Entretanto, seu uso excessivo pode induzir o aparecimento subsequente de organismos multirresistentes entre os pacientes tratados, fato também observado com β-lactâmicos (FDA, 2018; GOLDSTEIN *et al.,* 2017).

Vale ressaltar que o ciprofloxacino, embora seja uma fluoroquinolona de segunda

geração, não está recomendado para o tratamento da PAC por germes comunitários por não ter eficácia contra o pneumococo e outros organismos Gram positivos assim como a monoterapia com macrolídeos não está indicada em nosso meio devido à alta prevalência de resistência do *S. pneumoniae* a esta classe de antibióticos (DANEMAN, 2006).

Tratamento de pacientes internados em UTI

Na PAC grave, a terapia combinada deve ser recomendada para pacientes com com indicação de admissão em UTI por reduzir a mortalidade. A administração dos antibióticos deve ser a mais precoce possível e deve incluir preferencialmente um macrolídeo e um β-lactâmico, ambos por via endovenosa (CORREA *et al*., 2018).

Nos pacientes hospitalizados com pneumonia grave sem fatores de risco para microrganismos resistentes admite-se a terapia combinada como relatado anteriormente. Naqueles com fatores de risco para *S. aureus* resistente à Meticilina (MRSA) indica-se associar Vancomicina (15mg/kg 12/12h) ou Linezolida (600mg 12/12h) aos esquemas anteriores e se houver fatores de risco para *P. aeruginosa* pode-se utilizar piperacilina-tazobactam (4,5 g a cada 6 h), cefepima (2 g a cada 8 h), ceftazidima (2 g a cada 8 h), meropenem (1 g a cada 8 h), ou imipenem (500 mg a cada 6 h) (METLAY *et al.*, 2019).

Para pacientes com teste positivo para *Influenza*, a ATS recomenda terapia específica com Oseltamivir, independentemente do tempo de doença e do local de tratamento. O uso de antivirais está associado com redução na duração dos sintomas e na probabilidade de complicações do trato respiratório inferior, principalmente se iniciados nas primeiras 48h de sintomatologia. Entretanto, os autores ressaltam que, mesmo esses pacientes, devem receber tratamento antibiótico, já que coinfecções virais e bacterianas são comuns. Se não houver evidências de infecção bacteriana, se o paciente apresentar um teste de Influenza positivo e houver melhora clínica precoce, a antibioticoterapia poderia ser suspensa em 48 a 72 horas (METLAY *et al.*, 2019).

Em relação ao tempo de tratamento, recomenda-se que a terapia seja mantida por no mínimo 5 dias e até que o paciente apresente estabilidade clínica. A ausência de melhora em cinco dias deve levar à investigação de patógenos resistentes, complicações ou de fontes alternativas de infecção. Para casos de pneumonia por MRSA ou *P. aeruginosa*, a recomendação é de manter antibioticoterapia por sete dias. Por fim, pacientes com evolução clínica favorável com cinco a sete dias de tratamento não necessitam de imagens radiográficas de controle (METLAY *et al.*, 2019).

Com relação ao uso de corticóides na PAC grave, estes se mostraram seguros e benéficos em diversos desfechos clínicos importantes. Porém ainda carecem de informação sobre o impacto do uso sobre a mortalidade relacionada à PAC (CORREA *et al*., 2018) sendo assim recomendado nos casos de pneumonia associada a choque séptico refratário (RHODES *et al*., 2017).

SEÇÃO IV: OUTRAS DOENÇAS INFECCIOSAS

MENINGITES

HISTÓRICO DO SURGIMENTO DA DOENÇA

Histórias referentes a quadros clínicos típicos de meningite datam do início do século XVII, sob relatos de Thomas Willis, que descreviam pacientes com síndromes clínicas, as quais incluíam sintomas de cefaleia, febre e delírio. Thomas descreveu, em 1685, por meio de observações e, posteriormente, através de descrições fisiopatológicas, alguns pacientes que apresentavam inflamação das meninges, decorrente de processos infecciosos, e que levavam a um inchaço e quebra da hemostasia nervosa. Consequentemente a essas alterações, desenvolvia-se uma compressão cerebral, com interrupção da passagem de mecanismos importantes, como vascular, com prejuízo no transporte de nutrientes e oxigênio, manifestando-se clinicamente sob a forma de letargia. Porém, nesse período ainda não havia surgido o conceito de meningite infecciosa, apenas a descrição de casos que, atualmente, seriam considerados como meningite (FINGER; BOLLER; TYLER, 2010).

No século XVIII, o médico escocês, Robert Whytt, foi responsável pela descrição clássica da meningite causada pela bactéria da tuberculose, com desenvolvimento de edema cerebral e consequente hidrocefalia, além de caracterizar os estágios de evolução clínica da meningite. Por isso, é reconhecido como o primeiro descritor dessa doença. Na mesma direção, em 1825, o médico francês Loius Senn, também descreveu, mais minuciosamente, casos crônicos de meningite tuberculosa, com achados de cavitações e tubérculos cerebrais (FINGER; BOLLER; TYLER, 2010).

Em 1808, John Cheyne aprofundou o conhecimento acerca da teoria de Whytt, afirmando ser a hidrocefalia, não o mecanismo central da doença, mas sim, consequência de um processo fisiopatológico desordenado relacionado com alteração da circulação vascular. Cheyne também revisou as fases da meningite, antes relatada por Whytt, descrevendo-as, progressivamente, em 3 estágios, sendo caracterizada por uma fase de grande aversão à luz e sons, seguida por diminuição da excitação, com pupilas dilatadas e quadro letárgico e, na fase final, evolução para delírios, esturpor e convulsões. Apesar de todas as contribuições referentes à clínica da meningite, tal termo foi instituído, pela primeira vez, em 1803, pelo francês François Herpin, ao descrever quadros infecciosos do SNC após eventos cefálicos traumáticos. Porém, somente após as publicações de Cheyne, em 1808, o termo meningite foi amplamente divulgado (FINGER; BOLLER; TYLER, 2010).

Além da importância dos médicos citados anteriormente no que concerne a descrição de casos de meningite no mundo, outros também foram de extrema importância, como Gaspard Vieusseux (1805) e Andre Matthey (1806), em Genebra, Elisa North em Massachusetts (1806), e Eliseu do Norte, em Connecticut (1807). Foram responsáveis por descreverem formas epidêmicas de meningite nas respectivas cidades, de modo que essa enfermidade passou a ter importância mundial no tocante à saúde coletiva (COURA, JR, 2013).

Os anos de 1885 e 1890 revolucionaram o diagnóstico da meningite. Foram anos em que, pela primeira vez, o exame do líquido cerebroespinhal foi realizado – pelo médico James Leonard Corning em 1885, permitindo a introdução da punção lombar, realizada, também pela primeira vez, por Heinrich Quincke em 1890. Tais evoluções permitiram que o diagnóstico da meningite, antes feito apenas pela clínica, agora fosse feito com um arsenal laboratorial. O desenvolvimento de técnicas mais apuradas para identificação de alterações no LCR, permitiu, no final do século XIX e início do século XX, o reconhecimento dos principais patógenos associados com a meningite bacteriana, dentre eles *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* (FINGER; BOLLER; TYLER, 2010).

Nesse mesmo período, dois médicos – o neurologista russo Vladimir Kerning e o pediatra polonês Josef Brudzinski – foram responsáveis pelo reconhecimento e descrição de sinais semiológicos típicos da irritação meníngea, corroborando para o diagnóstico de meningite de modo mais rápido e preciso. Os sinais receberam o epônimo dos seus descobridores, sendo eles sinal de Kerning, descrito em 1882 e sinal de Brudzinski, descrito em 1909 (FINGER; BOLLER; TYLER, 2010).

EPIDEMIOLOGIA

A meningite é uma doença endêmica no Brasil, surgindo novos casos durante todo o ano, sendo que meningites virais são mais prevalentes na primavera e verão, e as bacterianas, no outono e inverno. Segundo dados do Ministério de Saúde de 2021, no Brasil foram notificados, no período de 2007 a 2020, mais de 265 mil casos confirmados de meningite, sendo a de causa viral a mais frequente, com quase 122 mil casos, seguida da meningite bacteriana, com cerca de 88 mil casos. Dessas, as mais frequentes são, em ordem de incidência, as meningites causadas por outras bactérias (40.801 casos), seguida da meningocócica, pneumocócica e tuberculosa, com 26.436, 14.132 e 4.916 novos casos respectivamente. Apesar do elevado número de casos, segundo o DATASUS, o ano 2019 apresentou uma queda da incidência de novos casos em comparação com os anos de 2016 a 2018, sendo notificados, em 2019, 16.159 novos casos, enquanto que nos anos anteriores, foram notificados 17.579 novos casos em 2018, 17.070 em 2017 e 15.606 em 2016 (BRASIL, c2021a; BRASIL, c2021b).

Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN) revelam incidência maior no sexo masculino em comparação com o feminino, sendo notificados, respectivamente, 9.479 e 6.676 novos casos, em 2019. De acordo com os estados, a incidência de novos casos, no ano de 2020, foi maior no estado de São Paulo, com 1828 novos casos, seguido do Paraná, com 474 novos casos e Minas Gerais, com 324 novos casos. Os estados com menos casos notificados para o referido ano foram Paraíba,

Acre e Espírito Santo, com 9, 5 e 3 novos casos, respectivamente (BRASIL, c2021b).

A incidência da meningite meningocócica assintomática, caracterizando o paciente como portador, é maior nas camadas economicamente menos favorecidas e, nas situações de surtos e epidemias, é mais frequente entre adolescentes e adultos. A incidência geral da doença revelou que entre 2014 e 2016, cerca de 30% dos casos notificados correspondiam à faixa etária de menores de 5 anos (BRASIL, 2019).

A meningite é uma doença de notificação compulsória devendo, mediante suspeição ou confirmação, ser notificada às autoridades competentes e registrada no SINAN (BRASIL, 2019).

A importância do rápido e correto diagnóstico e tratamento está pautada na alta taxa de mortalidade dessa doença, principalmente quando de etiologia bacteriana, que gira em torno de 9 a 10%, podendo ultrapassar 20% nas meningites bacterianas meningocócicas. O diagnóstico precoce tem importância devido ao fato de as meningites geralmente estarem vinculadas a grandes epidemias ou pequenas epidemias explosivas, que podem ocorrer em creches, escolas ou enfermarias, de modo que, ao serem diagnosticadas precocemente, evitam disseminações em grandes proporções (ALENCAR *et al*, 2020; BRASIL, 2019).

ETIOLOGIA

A meningite apresenta como possíveis agentes etiológicos as bactérias, vírus e outros agentes, como protozoários, fungos e helmintos – sendo esses três últimos grupos, menos comuns (BRASIL, c2021a).

No grupo das bactérias, a principal responsável pela meningite bacteriana no Brasil é a Neisseria meningitidis (meningococo), bactéria gram negativa e anaeróbica. Externamente, formada por uma cápsula polissacarídica, constituída por diferentes estruturas antigênicas, as quais permitem a classificação da Neisseria em diferentes subgrupos (A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y e Z). A importância dessa subclassificação está pautada no fato de as vacinas serem desenvolvidas especificamente para determinados sorogrupos meningocócicos (BRASIL, 2019).

Outras bactérias frequentes relacionadas com o desenvolvimento da meningite são o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *Haemophilus influenzae*. A ocorrência de meningite por *Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* está associada, principalmente com idade e competência imunológica do hospedeiro (ALENCAR *et al*, 2020).

Em relação à infecção viral, os principais agentes etiológicos responsáveis pela meningite são do gênero *Enterovírus*, como os poliovírus, vírus ECHO, Coxsackie A,

Coxsackie B e outros 5 *Enterovírus*. Há outros possíveis vírus causadores, como herpes vírus (HSV 1 e 2), arbovírus e citomegalovírus, porém, com menor prevalência no Brasil e clínica variável, dependente da idade e suficiência imunológica do hospedeiro (ALENCAR *et al*, 2020; COURA, 2013; BRASIL, 2019)

Outros agentes associados com a ocorrência de meningite são os fungos, sendo o mais comum *Cryptococcus neoformans* seguido do *Coccidioides immitis*, e os protozoários, como *Toxoplasma gondii e Plasmodium sp.* (BRASIL, 2019).

TRANSMISSÃO E PATOGÊNESE

A principal forma de transmissão da meningite é pela via respiratória, que ocorre através do contato com gotículas e secreções das vias aéreas de uma pessoa previamente infectada, podendo essa ser assintomática ou sintomática. A transmissão de algumas bactérias pode ocorrer através de alimentos, como nos casos de infecção por *Listeria monocytogenes e Escherichia coli*. A transmissão da meningite via fômites não é relevante. Em se tratando da meningite viral, apesar de a infecção também ocorrer via respiratória, a transmissão fecal-oral é a mais predominante (BRASIL, 2019).

O período de transmissibilidade varia de acordo com a classe do agente causador, sendo que na meningite bacteriana há variação de acordo com as espécies, e a viral, com média de 10 a 15 dias de tempo de transmissão. Diferente da bacteriana e viral, as meningites fúngica e parasitária não apresentam transmissão entre pessoas; a primeira geralmente é contraída pela inalação de esporos que contaminam os pulmões e disseminam-se para as meninges; no caso dos parasitas, há infecção de animais, de modo que o contágio humano se dá pela ingestão de alimentos contaminados pelos parasitas (BRASIL, 2019; BRASIL, c2021a).

No caso da infecção bacteriana, após o agente etiológico colonizar as vias aéreas superiores, há liberação patogênica de proteases que serão responsáveis por degradar a imunoglobulina A (IgA) do hospedeiro, inativando-a e impedindo a atuação dos anticorpos locais. Com isso, os patógenos atingem a circulação sanguínea e promovem disseminação hematogênica, por consequente, alcançam o espaço subaracnóideo. Esse mecanismo é possível devido às bactérias apresentarem cápsulas polissacarídicas, que permitem o escape ao sistema fagocítico imunológico, resistindo à atuação desse sistema do hospedeiro (SCHAFER; GOLDMAN, 2014).

Os enterovírus também causam meningite por meio da disseminação hematogênica de duas formas, através do trato gastrointestinal inferior, alcançando a corrente sanguínea via placas de Peyer, ou por meio da disseminação em gânglios regionais das vias aéreas superiores. Após a proliferação hematogênica, os vírus atravessam a barreira hematoencefálica, geralmente via plexo coroide, e atingem o LCR. Outro vírus relevante

para a meningite é o HSV 1, que, por via neuronal, atinge o SNC, após período de latência em determinados gânglios. A importância clínica desse patógeno está relacionada ao desenvolvimento da meningoencefalite, complicação com quadro mais grave e que pode evoluir com convulsões (BACHESCHI; NITRINI, 2015; SCHAFER; GOLDMAN, 2014).

Por se tratar de um quadro infeccioso, a resposta imunológica do hospedeiro, mediada por macrófagos e micróglia, associados às células endoteliais e meníngeas, iniciam um processo imunológico, com liberação de citocinas, como interleucina 1 e fator de necrose tumoral, que levam a inflamação cerebral e das meninges, além de edema celular. Consequentemente ao processo inflamatório e à liberação de substâncias citotóxicas pelo quadro infeccioso, há aumento da permeabilidade capilar, com desenvolvimento de edema cerebral, associado a lesões celulares e neuronais. A gravidade da meningite bacteriana em comparação com a viral, se dá pelo fato de haver reduzidos níveis de atividade de imunoglobulinas e complemento no LCR, além de limitada propriedade fagocítica dos neutrófilos a nível subaracnóideo, havendo baixa opsonização e atividade bactericida local (SCHAFER; GOLDMAN, 2014).

Outra forma de infecção, além da via hematogênica, é por contiguidade, na qual o patógeno tem acesso direto ao LCR por meio de infecções adjacentes, como sinusites e otite média – sendo a placa cribriforme a mais comum desse tipo de infecção, devido a sua espessura óssea e grande proximidade com a dura-máter. Além disso, situações de trauma penetrante podem levar à meningite por contiguidade (ALENCAR *et al*, 2020; SCHAFER; GOLDMAN, 2014).

Após a contaminação e proliferação, nos quadros bacterianos, o agente fica incubado durante 3 a 4 dias em média, podendo variar até 10 dias, enquanto que, nas infecções virais, o período de incubação varia entre 2 a 35 dias, com média de 1 a 2 semanas. Posteriormente, o hospedeiro inicia os sintomas, decorrente das alterações imunológicas e neurológicas desenvolvidas pelo patógeno (BRASIL, 2019).

SINTOMATOLOGIA

A inflamação das meninges caracteriza o quadro de meningite e pode apresentar-se de acordo com o tempo de evolução e por meio das características clínicas. Quanto ao tempo de evolução, é classificada em aguda, quando sintomas evoluem em menos de 24 horas; subaguda, com sintomas que perduram de vários dias a semanas, e crônica, com duração além de 4 semanas (ALENCAR *et al*, 2020; JAMESON *et al*, 2020).

Quanto às manifestações clínicas, apresenta-se por meio de 3 diferentes síndromes clínicas: síndrome inflamatória ou toxêmica, na qual o paciente apresenta sinais e sintomas gerais de toxemia, como febre alta, alteração do nível de consciência e mal-estar; síndrome de irritação meníngea, descrita por rigidez de nuca, sinal de Brudzinski e sinal de Kerning; e

síndrome de hipertensão intracraniana, com quadro de cefaleia intensa, náuseas, vômitos e confusão mental. Os sinais de Kerning e Brudzinski não devem ser utilizados para diagnosticar ou excluir meningite, haja vista que, apesar de apresentarem especificidade elevada, próxima de 95%, a sensibilidade pode ser muito baixa, próximo de 5% (ALENCAR *et al*, 2020; BACHESCHI; NITRINI, 2015; JAMESON *et al*, 2020).

MENINGITE BACTERIANA

O quadro clínico é caracterizado, geralmente, pela tríade clássica: febre, cefaleia e rigidez de nuca, podendo apresentar outros sintomas, como náuseas, vômitos e alteração do nível de consciência. Quando há comprometimento nervoso mais intenso, como no caso de meningoencefalite, outros sintomas neurológicos podem estar presentes, como convulsões, tremores, paralisia e/ou nistagmo. Em crianças de até 3 meses, o quadro clínico geralmente é menos específico, com sintomas típicos de uma infecção, como febre, irritabilidade, hiporexia ou anorexia e alterações do sono (ALENCAR *et al*, 2020; JAMESON; *et al*, 2020; BRASIL, 2019).

Ao exame físico, o paciente pode apresentar alguns sinais clássicos, como sinal de Kerning e sinal de Brudzinski. Em lactentes e crianças em torno de 9 meses, o exame físico, com identificação desses sinais meníngeos, pode ser difícil e nem sempre presentes. Nesses casos, pode-se realizar outras avaliações, como presença de abaulamento ou alteração da tensão da fontanela, convulsões, associado a outros sinais de infecção, como febre, irritabilidade, choro persistente, anorexia e vômitos (BRASIL, 2019).

Alguns achados predizem o possível agente etiológico, como nos casos infecção por *Streptococcus pneumoniae,* no qual o paciente apresenta histórico de infecções de vias aéreas inferiores, otite, sinusite ou são vítimas de trauma penetrante, e nos casos de *H. influenzae*, em pacientes não vacinados e com histórico de infecção de vias aéreas superiores, ou diante do aparecimento de petéquias, um sinal clássico da ocorrência de meningococcemia (ALENCAR *et al*, 2020; CAVALHEIRO, 2019).

Complicações podem ocorrer na meningite bacteriana, como alterações ou perda da audição, distúrbios da linguagem, alterações motoras e distúrbios visuais. Na meningite meningocócica, cerca de 20% das crianças apresentam quadros convulsivos, além de sinais neurológicos focais, porém, menos comuns quando comparados com meningite por pneumococo ou *H. influenzae* sorotipo B (BRASIL, 2019).

MENINGITE VIRAL

A apresentação clínica da meningite viral se assemelha, na fase inicial da infecção, com outros quadros virais, representado por cefaleia, febre, mal-estar, náuseas e vômitos.

Porém, cerca de 1 a 2 dias da apresentação inicial, o paciente pode evoluir com sinais de irritação meníngea – rigidez de nuca e sinais de Kerning e Brudzinski, apesar de serem menos frequentes em comparação com as meningites bacterianas (BRASIL, 2019).

A meningite viral pode evoluir com sinais e sintomas inespecíficos que antecedem ou acompanham o quadro de meningite, sendo os mais comuns quadros gastrointestinais, como náuseas, vômitos, anorexia e diarreia, além de quadros respiratórios, como tosse e sinais de faringite, e musculares, como mialgia. Indícios de infecção por enterovírus podem ser encontrados, associados aos inespecíficos, como exantema, conjuntivite, sinais da síndrome mão-pé-boca (BRASIL, 2019).

Diferente da meningite bacteriana, a viral apresenta quadro autolimitado, tendo o paciente um reestabelecimento completo da saúde, com duração média de até 1 semana. Sintomas de debilidade, como espasmos musculares e insônia, podem perdurar em alguns pacientes. Apenas 10% daqueles com meningite viral apresentam complicações, como convulsões e sintomas focais, porém, quando ocorrem, habitualmente são associados quadros de encefalite. Como a meningite viral apresenta um quadro mais brando, em geral, não há complicações nas meningites por enterococos, exceto naqueles pacientes portadores de alguma imunodeficiência (ALENCAR *et al*, 2020; COURA, 2013; BRASIL, 2019).

MENINGITES DE OUTRAS ETIOLOGIAS

A meningite causada por fungos, geralmente *Cryptococcus neoformans* e *Coccidioides immitis*, cursam com quadro mais lento e oligossintomático, com período de incubação em média de 3 semanas a 3 meses. Pode, por vezes, apresentar episódios de febre e cefaleia, principalmente na meningite criptocócica (BRASIL, 2019).

O capítulo 23 deste livro abordará com mais detalhes a pneumonia causada por *Cryptococcus neoformans.*

DIAGNÓSTICO

Clínico

A suspeita de meningite ocorre por meio da clínica do paciente, mas necessita da confirmação pelo exame de líquor e outros, como de imagem. Pode haver apresentação das síndromes toxicômicas, de hipertensão intracraniana ou de irritação meníngea. Na suspeita desse diagnóstico, o paciente deve ser submetido a exames complementares, como a punção liquórica, na ausência de contraindicações (ALENCAR *et al*, 2020; BACHESCHI; NITRINI, 2015).

Além da clínica, o paciente pode ser considerado como caso confirmado, segundo

o Ministério da Saúde, caso apresente alguns critérios. Em crianças menores de 1 ano de idade, há suspeita quando o paciente apresenta sinais e sintomas de irritabilidade, choro persistente, alterações na fontanela e de nível de consciência. Em maiores de 1 ano ou adultos, há suspeita quando há apresentação com a tríade clássica da meningite, constituída por febre, cefaleia e rigidez de nuca, ou outros sinais de irritação meníngea – como sinal de Kerning ou Brudzinski; pode apresentar associação de vômitos, convulsões e/ou eritema corporal (BRASIL, 2019).

Pacientes suspeitos tornam-se confirmados quando, apresentando o quadro clínico mencionado, têm a confirmação por meio de exames laboratoriais, como cultura e/ou látex e/ou PCR. Pode haver confirmação, sem a realização de exames laboratoriais, caso paciente seja considerado suspeito, associado a histórico de contato epidemiológico com outro indivíduo confirmado para meningite por meio de exames laboratoriais (BRASIL, 2019).

Laboratorial

A confirmação diagnóstica de meningite é feita por meio da punção liquórica, com avaliação quimiocitológica, além da bacterioscopia direita, cultura, aglutinação pelo látex ou realização da reação em cadeia de polimerase (PCR). A identificação do agente responsável pelo quadro de meningite é de suma importância para que o tratamento específico seja instituído. A cultura é um exame que permite o isolamento da bactéria para identificação da espécie causadora da meningite, com alto grau de especificidade, sendo considerado exame padrão ouro, principalmente para doença meningocócica (BRASIL, 2019).

A coleta e análise do LCR é de fundamental importância para o diagnóstico de meningite, porém, há necessidade de se identificar a presença de contraindicações à realização da punção liquórica. Alguns achados que preconizam a realização de exame de imagem, como a tomografia de crânio, anterior à punção liquórica são alteração do estado mental (Glasgow menor 13), déficit neurológico focal ou papiledema, crise convulsiva em pacientes sem histórico de epilepsia, histórico de acidente vascular cerebral, tumoração de SNC ou idade acima de 60 anos (ALENCAR *et al*, 2020).

A primeira característica importante de ser avaliada no líquor é o aspecto. Embora não seja considerado um exame laboratorial, pode corroborar com a suspeita clínica. O líquor normal apresenta-se límpido e incolor, com aspecto de água de rocha. Quando da instalação de um processo infeccioso, há alterações dos elementos figurados, modificando seu aspecto e viscosidade, tornando-se mais turvo, com características dependentes da intensidade e quantidade de elementos presentes (BRASIL, 2019).

Além da análise do aspecto, é fundamental a realização do exame quimiocitológico do LCR, que permite a contagem e classificação celular, bem como dosagem de glicose e proteínas do líquor, direcionando a suspeita diagnóstica quanto ao processo infeccioso. Em

infecções bacterianas, o líquor geralmente se apresenta com contagem leucocitária entre 10 e 10.000/mm^3, com predomínio de neutrófilos; a glicose encontra-se baixa – usualmente abaixo de 40mg/dL, associado a relação glicose liquórica/glicose sérica < 0,4 e a proteína elevada (acima de 45 mg/dL). Ademais, associado ao quimiocitológico, pode-se realizar a bacterioscopia direita, que permite, mesmo com baixo grau de especificidade, caracterizar, morfológica e tintorialmente, as bactérias presentes no líquor, encontrando-se, na infecção bacteriana, com coloração gram positiva. Apresenta pressão de abertura elevada à punção. Alguns outros testes podem ser realizados, como teste rápido de aglutinação do látex, o qual detecta o antígeno bacteriano na amostra, estando disponível para diagnóstico de *S. pneumoniae, H. influenza, E. coli e N. meningitidis,* e a reação em cadeia de polimerase (PCR) que identifica o DNA bacteriano, permitindo a genotipagem da bactéria (ALENCAR *et al*, 2020*;* JAMESON; *et al*, 2020; BRASIL, 2019).

Em relação à quimiocitologia liquórica da meningite ou encefalite viral, a contagem leucocitária encontra-se frequentemente menor de 100 a 1.000 células/μL, com predomínio de linfócitos, associado à glicose normal ou pouco reduzida, e proteína normal ou relativamente aumentada, porém tipicamente abaixo de 200mg/dL. A pressão de abertura encontra-se normal e coloração Gram negativa. Diferente da meningite bacteriana, a viral apresenta cultura insensível, de modo que, diante a suspeita de meningite viral, deve-se encaminhar o LCR para análise sob teste molecular por reação em cadeia polimerase, que constitui na identificação do material genético do patógeno. O esclarecimento da meningite viral também pode ser feito, a depender do agente etiológico, por meio da sorologia, com pesquisa de IgM e IgG no soro (ALENCAR *et al.*, 2020; JAMESON *et al.*, 2020; BRASIL, 2019).

As meningites causadas por fungos estão associadas a um exame quimiocitológico de líquor com predomínio de linfócitos, glicose reduzida e proteínas discretamente elevadas. Apresenta aumento da pressão de abertura, principalmente naquelas por criptococos, e coloração gram negativa. Há possibilidade de realização da cultura para fungos, sendo esse considerado padrão ouro, e exames micológicos direto, com preparação da tinta da China, e aglutinação por meio do látex, com pesquisa de antígeno (ALENCAR *et al*, 2020; BRASIL, 2019).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os principais diagnósticos são as meningites inflamatórias e, nos casos mais leves, doenças exantemáticas, principalmente nas infecções virais e de vias aéreas superiores. Outros acometimentos não infecciosos são relevantes para diferenciação, como doenças autoimunes, uso de anti-inflamatórios não esteroidais, além de malignidades do SNC. Como a meningite apresenta como um dos possíveis sintomas cefaleia, hemorragia subaracnóidea,

vasculites de SNC e enxaqueca também devem entrar no rol de diagnósticos diferenciais (ALENCAR *et al*, 2020; BRASIL, 2019).

TRATAMENTO

Por se tratar de uma infecção grave, o tratamento deve ser realizado o mais rápido possível, idealmente nos primeiros 60 minutos de atendimento, concomitante à investigação etiológica, após a coleta do LCR e hemograma para hemocultura, sem aguardar resultados dos exames. Nos casos de meningite bacteriana, a indicação é de internação em UTI, e casos de meningite viral podem ser manejados ambulatorialmente. Há necessidade de associação de outros tratamentos de suporte, como monitorização contínua, hidratação, analgesia e assistência geral. Como a meningite é transmitida via respiratória, pacientes com suspeita de infecção bacteriana devem permanecer em isolamento respiratório (ALENCAR *et al*, 2020; JAMESON; *et al*, 2020)

A antibioticoterapia é instituída de modo empírico, de acordo com a faixa etária do paciente, baseado nos agentes etiológicos mais prevalentes na comunidade e levando em consideração a capacidade de penetração do antibiótico no LCR. Em crianças menores de 2 meses de idade, recomenda-se o uso de ampicilina associada a uma cefalosporina de 3ª geração, como a cefotaxima. A ceftriaxona deve ser evitada nessa faixa etária, por competir com a bilirrubina. Em crianças maiores de 2 meses de idade, o tratamento empírico é feito com ceftriaxona ou cefotaxima, podendo ser alterado para cloranfenicol caso o paciente tenha histórico de anafilaxia a antibióticos betalactâmicos. Em adultos, a primeira linha do tratamento empírico é a ceftriaxona, na dose de 2g, de 12 em 12 horas (4g diárias), com duração média de tratamento entre 7 e 14 dias, a depender do agente etiológico. Há necessidade de adaptação dos antimicrobianos após resultado do antibiograma (ALENCAR *et al*, 2020; BRASIL, 2019).

Nos casos de meningite viral, não há recomendações de tratamento específico, sendo indicado apenas o tratamento de suporte, como analgésicos, antitérmicos e antieméticos, com avaliação contínua e criteriosa acerca da necessidade de outras formas de tratamento. Em pacientes imunocompetentes, sem sinais focais e/ou alterações do nível de consciência, associado aos achados clássicos de meningite viral ao LCR, a internação torna-se desnecessária e o paciente pode ser monitorizado ambulatorialmente. Pelo risco de evolução da meningite herpética por HSV-1 ou 2 para meningoencefalite, nesses casos há indicação de tratamento com aciclovir endovenoso (JAMESON *et al*, 2020; BRASIL, 2019)

Em casos de meningite fúngica, o tratamento de escolha é a associação de anfotericina B, na dose de 0,5 a 0,7mg/kg/dia, EV, e flucitosina, 100mg/dia, VO (BRASIL, 2019).

PREVENÇÃO

A vacinação é considerada o meio mais eficaz de prevenção da doença, de modo que as vacinas contra meningococo são soroespecíficas. A vacina conjugada contra meningococo sorogrupo C está disponível no SUS, no Programa Nacional de Imunização (PNI), sendo recomendada duas doses, uma aos 3 meses e outra aos 5 meses de idade, e um reforço aos 12 meses (BRASIL, 2019).

É contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade a quaisquer componentes imunobiológicos da vacina. Apresenta, como efeitos adversos, eritema, enduração e dor e sensibilidade no local da injeção, bem como sonolência, febre baixa, irritabilidade, diarreia, vômitos e cefaleias (BRASIL, 2019).

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

As infecções do trato urinário (ITU) são definidas como infeção fúngica, viral ou, mais frequentemente, bacteriana da urina e das estruturas que compõem o aparelho urinário. Em virtude de ser altamente prevalente em ambientes hospitalares e ambulatoriais é fundamental a formação médica contemplar solidamente a temática.

Sua definição envolve ainda a análise quantitativa da bacteriúria presente, haja vista a frequente contaminação da amostra urinária pela microbiota fisiológica da uretra distal, sendo que a presença de mais de 10^5 unidades formadoras de colônias (UFC)/mL em amostra de jato médio de urina após antissepsia diferencia a infecção que pode ocorrer durante a coleta do material e confirma a ITU (VERONESI, 2015). Apesar disso, se documentado bacteriúria de 10^2 UFC/mL acompanhada de leucocitúria e sintomas característicos, como polaciúria, disúria e estrangúria, pode-se diagnosticar cistite aguda (WIDMER, 2011). O Infectious Diseases Society of America Consensus (IDSA) define cistite aguda como contagem maior ou igual a 10^3 UFC/mL.

As infecções do trato urinário são classificadas como superior quando há envolvimento renal, originando clinicamente a pielonefrite aguda, ou baixas quando o comprometimento é restrito aos ureteres, bexiga e uretra, respectivamente, ureterite, cistite e uretrite.

Cenários clínicos nos quais existem evidências de extensão da infecção além da bexiga definem ITU complicada, como pielonefrite aguda ou infecção do trato urinário baixo com sepse. Pacientes febris, com calafrios, astenia pronunciada, dor abdominal em região de flanco, dor em ângulo costovertebral, dor pélvica ou perineal em homens, se confirmado presença de bacteriúria, são classificados como portadores de infecção urinária complicada.

A bacteriúria assintomática (BAS), infecção do trato urinário com contagem bacteriana significativa composta por uma única espécie bacteriana em um indivíduo assintomático, consiste num quadro em que geralmente não requer tratamento, exceto se presente no período gestacional (JOHNSON, 2016), em transplantados, neutropênicos e em pós operatório de cirurgias urológicas. Gestantes com BAS sem tratamento evoluem em 20 a 35% dos casos com infecções do trato urinário sintomático, podendo apresentar complicações graves. Em virtude disso, devem ser criteriosamente avaliadas durante o período pré-natal com o rastreio de bacteriúria, especialmente no primeiro trimestre de gestação, período no qual há maior incidência de BAS (MOORE et al., 2018). Deve-se ter atenção em pacientes que já apresentam fatores de risco para bacteriúria, como diabetes mellitus pré-existente, histórico de ITU, multiparidade e baixo nível socioeconômico (ALVAREZ, 2010).

A infecção urinária associada à cateterização vesical de demora é um quadro extremamente prevalente em unidades de terapias intensivas, sendo os uropatógenos semelhantes aqueles encontrados em quadros complicados. Apesar disso, esse cenário

também se mostra um importante fator de infecção nosocomial de microbiologia diferente da etiologia ambulatorial, sendo frequentemente encontrados *Pseudomonas, Morganella morganii, Escherichia coli, Candida spp* e infecção polimicrobiana (WEINER et al., 2016).

Epidemiologicamente as ITU são mais comuns em mulheres se comparado aos homens em virtude de suas características morfológicas e comportamentais, sendo a principal causa de infecção bacteriana naquele gênero. Entre a população masculina, as infecções urinárias são incomuns até a sexta década de vida, período no qual há maior taxa de surgimento de hipertrofia prostática benigna, condição associada a obstrução ao fluxo urinário (KRIEGER *et al*., 1993).

Patologicamente, esse fato se confirma haja vista que a infecção de estruturas consideradas estéreis como urina, rins, ureteres e bexiga decorre, na maioria das vezes, da contaminação bacteriana por uma rota ascendente a partir da uretra que, na mulher, se mostra anatomicamente mais curta, próximas a áreas extremamente colonizadas como região perianal e vulvar e tipicamente mais úmida que a região periuretral masculina (KUMAR *et al.,* 2010).

Tipicamente os agentes etiológicos causadores de ITU, conhecidos como uropatógenos, mais prevalentes são o *Escherichia coli*, presente em 70% a 95% dos casos, e *Staphylococcus saprophyticus*, presente entre 5% a mais de 20% dos casos (JOHNSON, 2016).

Infecção de foco renal pode ser fator predisponente para disseminação hematogênica do uropatógeno e consequente evolução sistêmica com sepse, choque distributivo, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS) e, finalmente, óbito. Em virtude dessa possível evolução com prognóstico reservado, especialmente em cenários de pacientes graves em terapia intensiva, geralmente em uso prolongado de cateterismo vesical de demora, como unidades de CTI-COVID, o tratamento do quadro infeccioso deve ser instaurado de forma precoce assim que identificado alterações clínicas e laboratoriais compatíveis com ITU a fim de prevenir quadros complicados e graves.

PATOLOGIA E PATOGÊNESE

A maioria dos casos de infecção do trato urinário estéril ocorre em virtude da contaminação da uretra distal com uropatógenos de regiões altamente infectadas, como áreas perianal e vulvar (FISHER *et al*., 2011).

O acesso dos agentes invasores aos tecidos urinários ocorre mais comumente por meio de 2 vias: via ascendente e via hematogênica. A primeira é a mais comum e caracterizada pela infecção endógena, aquela proveniente de contaminação de patógenos do próprio paciente, com infecção das vias urinárias inferiores com extensão ascendente

da uretra até atingir à bexiga, cursando com refluxo vesicoureteral até os rins e, então, refluxo intra-renal (KUMAR *et al.,* 2010).

A via hematogênica, apesar de menos comum, ocorre em cenários de bacteremia, sendo tipicamente presente em contextos clínicos de endocardites infecciosas, bacteremias estafilocócicas e tuberculose renal, sendo caracterizada pela infecção do parênquima renal via disseminação de bactérias pelo sistema vascular arterial. Essa via é mais frequente em: obstrução ureteral, pacientes debilitados e naqueles em uso de imunodepressores, assim como em infecções de microorganismos não entéricos, fungos e vírus (FISHER *et al*., 2011).

Os fatores de virulência bacteriana para infecção do trato urinário são complexos, porém destaca-se a adesão bacteriana às células da mucosa como o principal. Tal mecanismo de uropatogenicidade decorre de mecanismos intrínsecos da bactéria, sendo no caso da E. coli uropatogênica (UPEC): presença de pili, fímbrias e flagelo, produção de hemólise e aerobactina, resistência às propriedades bactericidas do plasma (ROBERTS,1987; MULVEY, 2002).

A inflamação do trato urinário inferior ocorre do ponto de vista patológico e clínico como uretrite, cistite ou ureterite. Tais entidades clínicas podem ser assintomáticas e geralmente permanecem localizadas sem evoluir com envolvimento renal, porém, em homens em virtude da proximidade anatômica e de refluxo intraprostático de urina, pode ocorrer disseminação bacteriana pelos canais deferentes ou linfáticos do cordão espermático, originando quadros de prostatite, epididimite e orquites inespecíficas (JOHNSON *et al.,* 2005; KRIEGER *et al.,* 2011).

A uretrite cursa com alterações morfológicas na uretra típicas de inflamação e pode ser subdividida em gonocócica e não gonocócica, sendo esta o quadro mais frequente, tipicamente provocado por E. coli, sendo, porém, nos homens o gênero Clhamydia responsável por 20 a 60% dos casos e nas mulheres 20%. A uretrite pode ser ainda um espectro da Síndrome de Reiter, quadro caracterizado pela tríade de artrite, conjuntivite e uretrite (KUMAR *et al*., 2010).

A cistite se caracteriza por inflamação da bexiga urinária que pode tomar forma histológica aguda, crônica, hemorrágica, supurativa, folicular ou eosinofílica (JOHNSON, *et al*., 2016).

Mecanismos de proteção contra a infecção bacteriana estão presentes na bexiga urinária, tais como fluxo contínuo de micção e mecanismos antibacterianos intrínsecos. Em cenários de falha desses mecanismos como na obstrução ao fluxo miccional e disfunção vesical com consequente esvaziamento incompleto e volume residual de urina, ocorre estase do conteúdo intravesical e, consequentemente, proliferação bacteriana exacerbada. A obstrução pode ser secundária a aumento prostático presente por exemplo na hiperplasia

prostática benigna, além da cistocele da bexiga, cálculos ou tumores (JOHNSON, *et al.*, 2016).

A ureterite se caracteriza por alterações patológicas e morfológicas pouco específicas, sendo clinicamente pouco significativas.

A pielonefrite aguda consiste na ITU superior e decorre da inflamação supurativa do parênquima renal secundária a infecção por via ascendente associada ao refluxo vesicoureteral ou via hematogênica. A incompetência da válvula vesicoureteral é fator determinante desse refluxo, sendo decorrente da ausência parcial ou total da porção intravesical do ureter. Nesse cenário, o aumento da pressão intravesical permite o refluxo vesicoureteral (MOORE *et al.*, 2018).

Histologicamente ocorre inflamação supurativa intersticial localizada, presença de agregados intratubulares, neutrófilos, necrose tubular e destruição parenquimatosa. Em virtude disso, surgem as principais complicações da pielonefrite aguda, incluindo necrose de papila, principalmente em diabéticos, pionefrose, que consiste no acúmulo purulento na pelve renal, cálices e ureter, e abscesso perinefrético, extensão da inflamação purulenta além da cápsula renal (KUMAR *et al.,* 2010; MOORE *et al.*, 2018).

QUADRO CLÍNICO

Fatores de risco

Determinados grupos apresentam maiores taxas de prevalência de infecção do trato urinário e, portanto, devem ser acompanhados regularmente com investigação ativa (SCHOLES, 2005).

Os principais grupos de risco consistem em: crianças menores de 5 anos de idade, gestantes, imunossuprimidos, usuários de cateter vesical ou instrumentação de trato geniturinário, indivíduos com lesão medular, pacientes com mais de 60 anos de idade e naquelas com diabetes mellitus (VELASCO, 2020).

Fatores comportamentais, especialmente em mulheres, também são determinantes para a patogenia da ITU, incluindo: relações sexuais recentes, histórico de ITU, uso de preservativos revestidos de espermicida, diafragmas e espermicidas (SCHOLES, 2005).

Sintomatologia

A manifestação clínica de infecção do trato urinário é determinada pela topografia acometida. Geralmente, os pacientes apresentam sintomas clássicos de disúria, polaciúria e urgência miccional que são causados pelo processo inflamatório da mucosa da bexiga e da uretra devido a invasão bacteriana (VERONESI, 2015).

Na cistite, além dos sintomas típicos citados que também são encontrados nas

uretrites, pode ocorrer dor abdominal hipogástrica e hematúria. Tais sintomas podem ser poucos significativos, especialmente em mulheres idosas que cursam com sintomas inespecíficos como incontinência urinária, noctúria e alteração do hábito urinário, como hematúria macroscópica, mudança de coloração ou odor. No entanto, a presença apenas destas características não permite o início da terapêutica (BENT, 2002).

Já em homens, quadros recorrentes de cistite podem estar associados a prostatite, especialmente naqueles com febre e dor supra púbica. Em crianças maiores de 2 anos e adolescentes o quadro clínico é típico, porém em crianças menores de dois anos podem manifestar apenas pelo atraso de crescimento, vômitos e febre (MODY 2014).

Febre, calafrios e outros sinais de doença sistêmica não são compatíveis com o diagnóstico de cistite simples aguda e levantam a possibilidade de pielonefrite ou ITU inferior complicada (HOOTON, 2021).

Quadros de infecção do trato urinário inferior associados a piúria ou urossepse são considerados infecções complicadas, assim como todo quadro de pielonefrite aguda, independente das características do paciente.

A pielonefrite aguda cursa com quadro infeccioso sistêmico como febre, calafrios e astenia, associado a dor abdominal em flanco que pode migrar para fossas ilíacas e hipogástrio, náusea, vômito, dor no ângulo costovertebral que se expressa por dor à punho-percussão da região lombar (sinal de Giordano) e piúria. Os achados clínicos de irritação vesical, característicos da cistite, também estão presentes, como disúria, polaciúria e urgência miccional (KUMAR, 2010).

A manifestação clínica da pielonefrite aguda pode ainda, especialmente em mulheres, ser associada a sintomas inespecíficos, apresentando-se inicialmente apenas com febre, astenia e dor abdominal epigástrica com posterior migração da dor para fossa ilíaca direita, sugerindo diagnóstico diferencial sindrômico de abdome agudo inflamatório causado por apendicite aguda (HOOTON, 2010).

Em idosos, além das queixas típicas de adultos jovens, também é altamente prevalente quadros de incontinência urinária. Porém, o quadro pode ser oligo ou assintomático, haja vista a alta prevalência de polaciúria e incontinência mesmo sem infecção (VERONESI, 2015).

As infecções do trato urinário relacionadas ao uso de cateter vesical de demora (CVD) apresentam íntima correlação com o período de manutenção do cateterismo, o qual é um importante fator de risco para essa entidade clínica. O quadro clínico nesses pacientes, em virtude da sedoanalgesia no contexto de terapia intensiva, expressa-se geralmente apenas por quadro febril, podendo apresentar piúria micro e macroscopicamente, se exsudato purulento, e alterações laboratoriais compatíveis. ITU por CVD é a principal causa de sepse por gram-negativo em ambiente hospitalar, além de ser a principal causa de bacteremia

na ausência de sintomas urinários (HOOTON, 2010; TAMBYAH, 2000; VERONESI, 2015).

DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico de infecção do trato urinário inferior simples é clínico, baseado na anamnese e no exame físico médico, não exigindo a realização de exames complementares para o início da terapêutica (ABARBANEL *et al*., 2003). Porém, o diagnóstico definitivo é realizado por meio da urocultura que deve ser colhida antes da introdução da antibioticoterapia, sendo coletada apenas a urina do jato médio. A análise microscópica da urina consiste na investigação primária para o diagnóstico laboratorial de ITU (LIPSKY *et al*., 1987).

A análise quantitativa é fundamental para a confirmação diagnóstica, sendo valor acima de 10^5 UFC/mL definidoras de ITU e acima de 10^4 UFC/mL sugestivas. Em mulheres com quadro típico contagens acima de 10^2 UFC/mL permitem o diagnóstico definitivo. Apesar disso, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas define cistite aguda como a contagem de colônias acima de 10^3 UFC/mL com sensibilidade de 80% e especificidade de 90%, sendo para pielonefrite aguda acima de 10^4 UFC/mL com sensibilidade de 90% especificidade de 95% (VELASCO, 2020; VERONESI, 2015).

Hemograma, EAS, hemocultura, função renal e eletrólitos devem ser realizados em pacientes com pielonefrite aguda com necessidade de hospitalização. A urocultura pode não ser dispensável durante a avaliação de pacientes ambulatoriais com ITU simples, mas é necessária para pacientes ambulatoriais que tenham ITU recorrentes, apresentam falhas no tratamento ou tenham ITU complicada, bem como para pacientes internados que desenvolvem a doença. O papel da cultura urinária também serve para identificar e fornecer informações de suscetibilidade do uropatógeno aos antibióticos (WILSON, 2004).

Exames de imagem como ultrassonografia (USG) renal ou tomografia computadorizada (TC) estão indicados para investigação de complicações como abscesso perinefrético e renal em casos de urossepse, litíase urinária, massa em flanco, sinais ou suspeita de obstrução ao fluxo urinário, febre prolongada por mais de 72h, paciente com pielonefrite e pH urinário > 7 ou piora recente da função renal, com taxa de filtração glomerular < 40mL/min. Alterações identificadas na USG, como alteração sugestiva de massa ou coleção complexa, devem ser melhor investigadas pela TC (JOHNSON *et al*., 2016; VELASCO *et al.,* 2020).

TRATAMENTO

A terapia escolhida deve ser individualizada de acordo com a queixa, o cenário e o patógeno apresentados pelo paciente. Fatores de risco, tais como, crianças menores de

5 anos, gestantes, imunossuprimidos, portadores de CVD, diabetes mellitus, exposição a procedimentos urológicos ou que fizeram uso de antibioticoterapia recente tem grande importância clínica na escolha do tratamento, direcionando assim a prescrição do antibiótico ao indivíduo.

Dada a particularidade do tratamento perante ao local acometido do trato urinário, optou-se por segregar este conteúdo em subtópicos a seguir.

Cistite aguda simples

Em mulheres portadoras de cistite aguda não complicada e sem fatores de risco, pode-se iniciar a terapia empírica oral com os agentes de primeira linha, nitrofurantoína 100 mg de 12 em 12 horas por 5 a 7 dias; ou sulfametoxazol trimetropim 160/800 mg de 12 em 12 horas por 3 dias a 7 dias; ou ainda fosfomicina 3g em dose única (HUTTNER *et al.*, 2015). Essas drogas devem ser evitadas caso haja suspeita clínica de pielonefrite, pois não atingem níveis terapêuticos no tecido renal (GUPTA *et al.*, 2011). Caso haja manutenção dos sintomas é indicado que se solicite exames complementares, como urina tipo 1 com urocultura e antibiograma para novo direcionamento da terapia.

Em homens que apresentem o quadro de cistite aguda simples, o tratamento de escolha pode ser o mesmo usado no caso das mulheres (HOOTON *et al*, 1997). No entanto, se houverem sintomas extra vesicais, como prostatite, é indicado o uso de ciprofloxacino 500 mg, via oral, de 12 em 12 horas por 10 dias, ou levofloxacino 750 mg, via oral, uma vez ao dia por 5 dias, devido a característica farmacológica dos outros antibióticos supracitados não garantirem o tratamento adequado da prostatite associada (PETERSON, *et al.*, 2008).

Em gestantes, o tratamento ITU deve ser realizado tanto em caso de bacteriúrias assintomáticas quanto sintomáticas, pois há alto risco de pielonefrite e também de complicações da gravidez e neste caso temos como exemplo, a prematuridade e o baixo peso ao nascer. A terapia inicial é empírica e as drogas a serem utilizadas podem ser nitrofurantoína 100 mg, de 12 em 12 horas por 5 a 7 dias (evitar o uso durante o primeiro trimestre e a termo), ou cefalexina 250 a 500 mg, via oral, de 6 em 6 horas, por 5 a 7 dias, ou fosfomicina 3g, via oral, dose única (GUPTA *et al.*, 2011). Nestes casos é importante a solicitação de urina tipo 1, urocultura e antibiograma, tanto no início do tratamento, quanto 7 dias após o final da terapia como teste de cura e eficácia do tratamento.

Em crianças, o manejo agudo consiste na antibioticoterapia e também na investigação de possíveis anormalidades urológicas. O tratamento pode ser ambulatorial em casos leves e moderados, outrossim é necessário a hospitalização nos seguintes casos: crianças menores de 2 meses, urosepse, imunossupressão, vômito ou incapacidade de tolerar medicação oral ou falha no acompanhamento ou no tratamento ambulatorial (CHANG *et al.,* 2006; SCHNADOWER *et al.*, 2014). Os antibióticos orais de escolha no contexto de risco de envolvimento renal são as cefalosporinas de segunda ou terceira geração, sendo

a cefuroxima 30 mg/kg/dia dividida em duas doses, uma das drogas de escolha. Além disso, a cefalexina, uma cefalosporina de primeira geração, pode ser utilizada caso haja baixo risco de acometimento renal, na dose de 50 a 100 mg/kg/dia, via oral, em duas doses (SHAIKH N, *et al.,* 2016). Em regime hospitalar a escolha da ampicilina 100 mg/kg/dia, endovenoso, dividido em quatro doses e da gentamicina 7,5 mg/kg/dia, endovenoso, dividido em três doses, ou da ceftriaxona 50 a 75 mg/kg por dia, endovenoso, ou cefepima 100 mg/kg por dia dividido em duas doses; dose (máxima diária de 4g) até que o paciente melhore clinicamente e esteja apto para o uso oral dos medicamentos (ROBERTS KB, *et al*., 2011).

Pielonefrite aguda

A terapia deve ser instaurada assim que a condição for identificada, levando em consideração nestes casos os fatores de risco de resistência dos patógenos, como uso recente de antibioticoterapia e uroculturas prévias. As indicações de hospitalização também devem fazer parte do manejo deste quadro clínico e são elas: sepse, febre alta persistente > 38,4ºC, debilidade acentuada, ou incapacidade de hidratação e uso de medicação via oral (SCHNADOWER *et al*., 2014).

Em pacientes ambulatoriais, sem fatores de risco para micro-organismos multirresistentes, empiricamente podemos iniciar ciprofloxacino 500 mg, via oral, de 12 em 12 horas, por 5 a 7 dias, ou levofloxacino 750 mg, via oral, uma vez ao dia por 5 a 7 dias. Se presente o risco de resistência a fluoroquinolonas, temos como droga de escolha a ceftriaxona 1g, IM ou EV, dose única. Se presente o risco de infecção com micro-organismos multirresistentes, é indicado terapia empírica com ertapenem 1g, EV ou IM, dose única seguido de ciprofloxacina 500 mg, via oral, de 12 em 12 horas por 5 a 7 dias, ou levofloxacina 750 mg, via oral, uma vez ao dia por 5 a 7 dias (GOLAN, 2015).

INFECÇÕES ALIMENTARES

Vários microrganismos podem contaminar os seres humanos através de alimentos, deixando-os enfermos. Os principais motivos desta contaminação é alguma falha relacionada a higiene ou má conservação dos alimentos. Hábitos simples como lavar mão antes de se alimentar, lavar bem frutas e verduras antes do consumo, conservar os alimentos perecíveis sempre em geladeiras de 1 a 5 dias (o tempo exato varia de alimento para alimento) e após isto congelar em freezer a -20ºC podem evitar uma infecção alimentar (SILVA *et al*., 2007).

Outro fator que influencia na ocorrência ou não da infecção é o sistema imune do sujeito acometido. Indivíduos com imunidade adequada podem chegar a não desenvolver sintomas. É por isto que muitas vezes se vê que algumas pessoas sentem-se mal com quadro de gastroenterite ao se alimentarem com alimentos de um determinado restaurante e outros saem ilesos (FORSYTHE, 2013).

Doenças como a síndrome do intestino irritável ou doença de Crohn também tendem a reduzir a tolerância desses indivíduos à aquisição de cepas microbianas em sua flora enteral. Sujeitos com AIDS ou em tratamento quimioterápico para tumores são imunossuprimidos e têm fortes tendências a apresentar quadro grave de gastroenterite quando acometidos por infecções alimentares (MURRAY *et al*., 2004).

Por fim, a quantidade de microrganismos ingeridos é crucial para o desenvolvimento ou não de sintomas. Todo alimento é povoado por algum microrganismo, mas normalmente a quantidade presente não é suficiente para gerar doença se o alimento estiver em ótimas condições de armazenamento e higiene. Basta deixar o alimento exposto em temperatura em torno de 35º C por cerca de duas horas, por exemplo, e o microrganismo ali presente pode se reproduzir de forma excessiva, atingindo quantidades não mais toleráveis pelo organismo e o indivíduo pode começar a apresentar sintomas (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2012).

MICRORGANISMOS QUE MAIS CAUSAM INFECÇÕES ALIMENTARES

Os microrganismos mais transmitidos por alimentos são as bactérias *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Staphyloccocus aureus e Clostridium butolinium*; os principais vírus são hepatite A, rotavírus e adenovírus entéricos. Já em relação aos fungos pode-se citar *Aspergillus flavus* e *Fusarium moniliforme* e por fim têm-se os protozoários *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Giardia lamblia* e *Cryptosporidium parvaum*. Nos próximos parágrafos as patologias causadas por estes micróbios serão abordadas mais detalhadamente (FORSYTHE, 2013).

Antes de abordar as bactérias causadoras de infecções, é necessário introduzir alguns conceitos. Algumas bactérias se coram de roxo com a coloração de Gram utilizada em

laboratórios, logo essas bactérias foram nominadas bactérias Gram-positivas. Já aquelas que não se coram com esta coloração, são denominadas bactérias Gram-negativas as quais são identificadas no microscópio ótico por apresentarem cor avermelhada (REECE *et al.*, 2011).

As bactérias Gram-positivas possuem uma camada espessa de peptideoglicano, substância que retém o corante roxo, já as Gram-negativas apresentam pouco peptideoglicano na parede celular e não retém o corante roxo, além de apresentarem uma camada externa a mais de membrana que as protegem, sendo assim são mais resistentes ao ataque do sistema imune e de antibióticos (Figura 20.1).

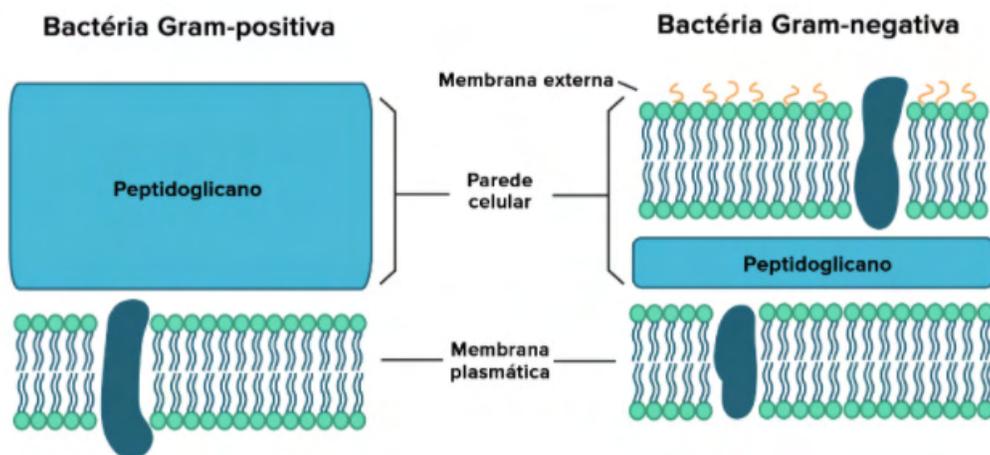



Figura 20.1: Representação esquemática e comparativa da parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Fonte: REECE *et al.,* 2011.

Abordando agora os tipos de bactérias causadoras de infecções alimentares, pode-se citar a *Salmonella sp.* como uma das principais. Trata-se de um gênero de bactérias gram-negativas variadas cuja espécie *Salmonella enterica* é patogênica e é uma das principais que causam infecções alimentares. A infecção por Salmonella normalmente acontece pela ingestão de alimentos crus e mal cozidos que estejam contaminados. Este tipo de bactéria resiste até 70°C, logo poderia ser eliminada com a fervura do alimento a ser consumido, porém ela resiste por longos tempos de congelamento e fica viável no meio ambiente em fezes secas por anos, uma vez que se encontra na flora intestinal de animais e até de humanos, necessitando da espécie correta e na quantidade adequada para gerar doença (REECE *et al.*, 2011).

Esse gênero de bactérias pode causar duas patologias: Salmonelose e febre tifoide. A Salmonelose tem como sintomas principais diarreia, vômito, cefaleia, falta de apetite e febre e a ingestão de alimentos de origem animal crus ou mal passados são os principais

meios de transmissão. A febre tifóide tem os mesmos meios de contaminação acrescido também da água, logo é um problema relacionado ao saneamento básico. Os sintomas também são os mesmos da Salmonelose, porém mais intensos e o paciente pode chegar a ter convulsões, delírios e eritemas cutâneos (ZERO; RODRIGUES, 2017).

A bactéria Escherichia coli também é uma grande causadora de doenças gastrointestinais provenientes de alimentos contaminados e faz parte da flora intestinal comum e do grupo dos coliformes fecais. Algumas cepas de E. coli são patogênicas assim como a Salmonella que podem causar doenças de intensidades variadas. Outras cepas são apenas comensais e vivem em harmonia com nosso organismo trazendo diversos benefícios como ajudar no processamento do bolo fecal e auxiliar no metabolismo de fármacos diversos (SILVA *et al*., 2007).

Escherichia coli é o bacilo Gram-negativo mais estudado no mundo e contribuiu muito com diversas pesquisas, principalmente com estudos de DNA recombinante. A presença de *E. coli* em água ou alimentos demonstra contaminação por fezes e é por isso que nas análises da qualidade da água, faz-se testes desta bactéria. Cada indivíduo humano expele por dia cerca de um trilhão de *E.coli* nas fezes (FORSYTHE, 2013).

Os sintomas gerais e os meios de transmissão são os mesmos das salmoneloses e da febre tifóide. Todavia, a gravidade varia de um indivíduo para o outro devido ao estado imunológico deste e de acordo com o tipo de *E. coli* que o acomete. Existem oito tipos de *E. coli*, conforme mencionado a seguir:

- EPEC: *E.coli* Enteropatogênica- causam diarreias não sanguinolentas epidêmicas em crianças, especialmente em países pobres.
- ETEC: *E.coli* Enterotoxinogênica- causa mais comum de diarreia do turista, sendo ingerida em grandes números em comida mal cozida ou água contaminada com detritos fecais.
- EIEC: *E.coli* Enteroinvasiva- são invasivas e destrutivas da mucosa intestinal, causando úlceras e inflamação.
- EHEC: E.coli Entero-hemorrágica- causam diarreia aquosa inicial que pode progredir em colite hemorrágica e síndrome hemolítico-urêmico, podem gerar anemia e insuficiência renal aguda potencialmente perigosa).
- DAEC: "Diffusely adherent *E.coli*"- causa diarreia aquosa em crianças pequenas)
- EAEC: *E.coli* Enteroagregativa- infecção semelhante à gerada pela ETEC
- UPEC: "Uropathogenic *E.coli*"- causa frequentemente infecções do trato urinário (ITU) em mulheres jovens

- SEPEC: Septicemia Enteropathogenic *E.coli*- causa frequente de intoxicação alimentar que pode levar à sepse (MURRAY *et al*., 2004).

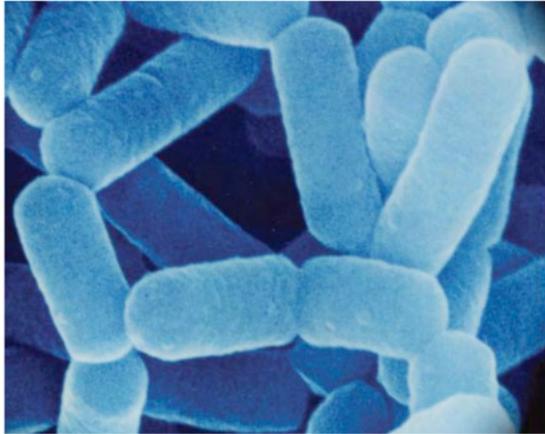



Figura 20.2: Desenho esquemático de grupo de bactérias *E. coli*. Fonte: FORSYTHE, 2013.

A próxima bactéria a ser abordada possui forma de cocos e é gram-positiva. Trata-se da *Staphylococcus aureus* a qual é normal da flora cutânea e nasal e vive muito bem em simbiose com a espécie humana, porém se há uma queda da imunidade e estas se reproduzem em grande quantidade há a formação de feridas na pele, semelhantes àquelas geradas pela herpes. Pode também causar infecções graves como pneumonia, meningite, endocardite, síndrome do choque tóxico e sepse. A *S. aureus* produz toxinas e as expõe na superfície de onde acomete e estas toxinas possuem capacidade de destruir células humanas, sendo assim, para evitar a transmissão, a higiene do manipulador do alimento é de suma importância (TRABULSI; ALTERTHUM, 2009).

O botulismo é uma doença causada pela intoxicação gerada pela ingestão da toxina botulínica que é produzida pela bactéria gram-positiva e esporulada denominada *Clostridium botulinum*, a qual normalmente infecta alimentos mal conservados. Caracteriza-se como uma doença grave, de evolução aguda, e que provoca alterações digestivas e neurológicas, podendo levar a falência respiratória seguida de óbito. Naturalmente está em diversos ambientes, como água, solo, mel, pólen, legumes frescos e especiarias, se desenvolvendo bem em condições de anaerobiose e elevada atividade de água (PIGNATA-VIANA, 2019).

Os principais sintomas dos indivíduos que ingeriram alimentos contaminados com quantidades intoleráveis da bactéria em questão são náuseas, vômitos, paralisia flácida e dificuldade respiratória. A toxina é absorvida no lúmen intestinal e ativamente é transportada para a circulação sistêmica. Ao atravessar a corrente sanguínea, a toxina é transportada para

as terminações neuromusculares onde bloqueia o lançamento de acetilcolina, produzindo o seu efeito tóxico. Felizmente a toxina não atravessa a barreira hematoencefálica e os sintomas são limitados ao sistema nervoso periférico, sendo reversíveis na maioria dos casos em questão de meses (MURRAY *et al*., 2004).

Passando agora a falar dos vírus que causam infecção alimentar, o HAV, causador da hepatite A, tem grande destaque. Ele causa grande inflamação hepática, transmitida de maneira oral-fecal e a higiene precária é aliada desta infecção. O rotavírus é causador de gastroenterite e existem sete sorotipos diferentes dele, mas apenas três deles infectam o homem e causam doenças. Por fim os adenovírus entéricos podem ser assintomáticos ou gerar infecções respiratórias leves, ceratoconjuntivites, gastroenterites, cistites e pneumonia primária. Diagnostica-se apenas clinicamente e o tratamento destas doenças virais é apenas de suporte aos sintomas, uma vez que não existe tratamento específico para eliminar os vírus (FORSYTHE, 2013).

Em relação aos fungos, pode-se comentar acerca do *Aspergillus flavus* o qual cresce em grãos de amendoim, soja, castanha-do-pará, entre outros e causa infecções oportunistas e alergias no trato respiratório. Também produz micotoxinas, as quais são capazes de provocar câncer. O *Fusarium moniliforme,* também conhecido como *Fusarium verticillioides* é a espécie fúngica que mais comumente infecta o milho e também produz um grupo de micotoxinas causadoras de doenças em grãos infectados, assim como o *A. flavus* (MURRAY *et al*., 2004).

Os seres humanos podem desenvolver infecção intestinal também com os helmintos *Taenia solium* e *Taenia saginata* após a ingestão, respectivamente, de carne de porco e de carne bovina contaminadas com as proglotes grávidas (porções do verme recheadas de ovos e que são expelidas nas fezes do indivíduo contaminado). Para evitar a infecção, deve-se evitar a ingestão de carnes cruas ou mal passadas, uma vez que os ovos morrem em altas temperaturas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2009).

Há ainda a possibilidade de desenvolver cisticercose após a ingestão de ovos de T. solium (tornando os seres humanos hospedeiros intermediários). A cisticercose é o caso no qual o cisticerco da *T. solium* chega ao encéfalo. O paciente pode ter convulsões, cefaleias fortes e deve tomar medicamentos para impedir o crescimento do verme, caso contrário pode chegar a óbito. *Taenia solium* e *Taenia saginata* serão abordadas com riqueza de detalhes no capítulo 22 deste livro (REECE *et al*., 2011).

A *Giardia lamblia* é o protozoário causador da giardíase e a transmissão é oral-fecal, ocorrendo principalmente em países pobres e/ou com problemas de saneamento básico. O paciente acometido apresenta os sintomas típicos das infecções alimentares causadas por micróbios entéricos e a hidratação é importantíssima durante o tratamento antiparasitário (TRABULSI; ALTERTHUM, 2009).

O *Cryptosporidium parvaum* causa a criptosporidíase que é uma zoonose que tem sua fonte de infecção no gado, nos animais domésticos e nos de laboratório. Em pessoas saudáveis, a patogenia provoca enterocolite aguda e que se cura espontaneamente, já em imunocomprometidos, como aidéticos, ela se torna importante, visto que as evacuações provocadas pelo parasito se tornam frequentes e volumosas, causando considerável perda de peso (MURRAY *et al.,* 2004).

Independentemente de serem bactérias, vírus, fungos, vermes ou protozoários, o controle de infecções alimentares está intimamente ligado à higiene e adequado condicionamento de água e alimentos. Sendo assim, para preveni-las é de suma importância o saneamento básico adequado, manter fossas longe das caixas águas ou outras fontes de água potável, fazer uso de água tratada, lavar as mãos ou higienizá-las com sanitizantes adequados antes de alimentar-se e do preparo das refeições; higienizar bem alimentos que serão consumidos crus, como frutas, verduras e legumes, evitar o consumo de alimentos de origem animal crus ou mal passados (carnes, ovos e leites não pasteurizados) e mantê-los em geladeira por pouco tempo, higienizar bem os utensílios utilizados no preparo dos alimentos e atentar-se na data de validade dos alimentos antes de consumi-los (REECE *et al*., 2011; SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2012).

LEGISLAÇÃO E BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO DE ALIMENTOS

Para que possam funcionar, as indústrias e comércios varejistas de alimentos devem ter a licença da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Para obtê-la, há diversas normas estabelecidas por lei a serem cumpridas, as quais são fiscalizadas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) (ANDRADE; MACEDO, 1996).

A Vigilância Sanitária é um órgão público presente em muitos países e faz parte de uma instância da polícia para promover e proteger a saúde. Sendo assim, seu papel é vinculado a evitar que a saúde do consumidor seja exposta a riscos devido às más condutas que possam vir a ser realizadas por estabelecimentos diversos, dentre outros, também o gênero alimentício. Algumas vezes este órgão também combate as causas dos efeitos nocivos que podem ter sido gerados por conta destas condutas (MONTALBANO, 2021).

A vigilância sanitária trabalha em conjunto com a vigilância ambiental, a vigilância epidemiológica, assistência em saúde, defesa e inspeção agropecuária, laboratório e outras áreas e instituições que em parceria podem controlar e prevenir os casos e surtos de doenças transmitidas por alimentos (DTA) (BRASIL, 1988).

No Brasil, a Vigilância Sanitária foi consentida pela Lei Federal nº 8.080 de 19 de setembro de 1990, a qual discorre sobre suas diretrizes e trata das ações deste órgão perante o Sistema Único de Saúde (SUS). Ela foi definida em 1990 como um conjunto de

ações realizadas visando a eliminação, diminuição ou prevenção de riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde. Ela engloba o controle de bens de consumo que se relacionam com a saúde, durante todas as etapas e processos: da produção ao consumo. Ela é responsável também por controlar a prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde (BRASIL, 1990).

Somente em 1999 surgiu a Lei nº 9.782/99 a qual criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) consentida nove anos antes. A ANVISA conta com o SNVS que é utilizado pelo SUS para prevenir e promover a saúde em âmbito nacional.

No artigo 2 da Lei 9.782 estão descritas as atribuições da ANVISA, sendo elas de âmbito nacional como, por exemplo, definir a política nacional de vigilância sanitária e definir o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. As VISA estaduais e municipais devem seguir estas normativas definidas pela ANVISA durante o desempenho de seus papéis (BRASIL, 1999).

Os outros papéis da ANVISA definidos no artigo 2 da Lei 9.782 compreendem normatizar, controlar e fiscalizar produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde, exercer a vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras; acompanhar e coordenar as ações estaduais, distrital e municipais de vigilância sanitária; prestar cooperação técnica e financeira aos Estados, ao Distrito Federal e aos Municípios; atuar em circunstâncias especiais de risco à saúde; manter sistema de informações em vigilância sanitária, em cooperação com os 26 Estados, o Distrito Federal e os 5561 Municípios do país (MONTALBANO, 2021).

Nos incisos 1 e 2 do artigo 8 da lei em questão estão listados os produtos e serviços que são de competência da fiscalização e controle da ANVISA: medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias; alimentos e afins; cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes; saneantes destinados à higienização, desinfecção ou desinfestação em ambientes domiciliares, hospitalares e coletivos; conjuntos, reagentes e insumos destinados a diagnóstico; equipamentos e materiais médico-hospitalares, odontológicos e hemoterápicos e de diagnóstico laboratorial e por imagem; imunobiológicos e suas substâncias ativas, sangue e hemoderivados; órgãos, tecidos humanos e veterinários para uso em transplantes ou reconstituições; radioisótopos para uso diagnóstico in vivo e radiofármacos e produtos radioativos utilizados em diagnóstico e terapia; cigarros, cigarrilhas, charutos e qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco; quaisquer produtos que envolvam a possibilidade de risco à saúde, obtidos por engenharia genética, por outro procedimento ou ainda submetidos a fontes de radiação (BRASIL, 1999).

Foi também a ANVISA que fez a definição de biossegurança, a qual é uma série de ações que eliminam ou evitam riscos para a saúde do meio ambiente, de humanos e

animais durante a realização de determinados serviços (BRASIL, 1988).

Em relação aos alimentos, a vigilância sanitária deve promover e proteger a saúde dos cidadãos, com ações capazes de eliminar ou prevenir riscos à saúde decorrentes da alimentação. Sendo assim, faz diversas atividades para poder garantir isto para a população, o monitoramento da qualidade dos produtos e dos estabelecimentos na área de alimentos é uma delas. Bebidas de um modo geral, águas envasadas, insumos, embalagens, aditivos alimentares e coadjuvantes da tecnologia, por exemplo, são de competência da fiscalização da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Todos estes produtos têm seus limites de contaminantes e resíduos de medicamentos veterinários, entre outros, os quais são controlados através do cumprimento das boas práticas pelas empresas e também em análises laboratoriais (MONTALBANO, 2021).

Portanto são de competência da fiscalização da ANVISA os locais que produzem, transportam e comercializam alimentos com o objetivo de promover a boa prática na produção e manipulação de alimentos para que assim possa minimizar ou eliminar os potenciais riscos que a produção ou a manipulação inadequada desses produtos e serviços podem causar ao consumidor (BRASIL, 1990; BRASIL, 1999).

As VISA, são os órgãos de vigilância sanitária locais, sendo que existem VISA estaduais e municipais as quais ajudam a ANVISA no controle local através da fiscalização para liberação de licença sanitária, investigação de surtos de doenças alimentares, atendimento a denúncias, coleta de alimentos que necessitam ser analisados pela VISA devido à denúncia, análise de projetos arquitetônicos dos estabelecimentos que atuam de alguma maneira com alimentos e análise de rotulagem de alimentos produzidos no município e/ou Estado, execução das ações de controle sanitário na fabricação, distribuição e comércio de produtos alimentícios, dando segurança aos consumidores a partir da qualidade sanitária dos produtos (MONTALBANO, 2021).

Sendo assim, é possível observar que a responsabilidade destas funções é das três esferas de governo (Federal, Estadual e municipal) e são compartilhadas entre os níveis de gestão através das VISA e a ANVISA estruturadas na forma de sistemas, contando também com o auxílio de outros órgãos como, por exemplo, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). O MAPA é o órgão encarregado pela regulamentação, registro e inspeção dos estabelecimentos onde produzem alimentos de origem animal, vegetal, produtos in natura e indústrias de processamento de bebidas (BRASIL, 1997).

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 216/04 da ANVISA foi criada para padronizar o protocolo de Boas Práticas para serviços de alimentação para garantir as condições higiênico-sanitárias do alimento preparado. A resolução preconiza os critérios para uma unidade de serviço de alimentação os quais são: controle de vetores e pragas urbanas, higiene e saúde dos manipuladores, edificação, instalações, equipamentos, móveis e utensílios, abastecimento de água, manejo de resíduos, matérias-primas, ingredientes e

embalagens, preparação do alimento, armazenamento e transporte do alimento preparado, exposição ao consumo do alimento preparado (BRASIL, 2004).

Ainda assim, muitas práticas inadequadas acontecem no processamento do alimento em algumas empresas, podendo facilitar a contaminação, a sobrevivência e a multiplicação de micro-organismos causadores de Doenças Transmitidas por Alimentos (DTA). As Boas Práticas de Higiene e Manipulação e a educação continuada dos manipuladores de alimentos contribuem para a diminuição da incidência de intoxicações e toxinfecções de origem alimentar (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2012).

O Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica vigente preconiza a notificação de casos de doenças de notificação compulsória e de surtos independentemente das causas (BRASIL, 1990).

Em relação ao SNVS, este é descentralizado havendo também compartilhamento de responsabilidades nos três níveis de governo. Em relação à União está a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz). A ANVISA é uma autarquia, ou seja, tem pleno poder sobre suas decisões, sejam elas administrativas ou financeiras, e é responsável pela Política Nacional de Vigilância Sanitária. Os 26 Estados e o Distrito Federal possuem cada um a sua VISA (Vigilância Sanitária) e o seu Laboratório Central (Lacen) (BRASIL, 1988).

PARASITOSES

> "Viver num mundo sem tomar consciência do significado do mundo é como vagar por uma imensa biblioteca sem tocar os livros."
>
> (BROWN, 2010, liv. O Símbolo perdido).

As parasitoses apresentam uma coevolução com outras espécies. Os avanços tecnológicos e o acúmulo de conhecimento, corroboraram com mudanças nos processos saúde-doenças, possibilitando uma transição epidemiológica, caracterizada pela redução no índice de doenças infecto-parasitárias e no perfil de mortalidade. Todavia, o processo não é igualitário para todos os lugares, apresentando uma maior prevalência de doenças parasitárias em países subdesenvolvidos, tendo como principais fatores agravantes as más condições sanitárias.(HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002).

Para que ocorra o parasitismo, é necessária a associação entre um organismo parasita e um outro organismo hospedeiro, tendo os nutrientes absorvidos pelo parasita causando danos – doenças – no indivíduo que está hospedando-o nesse processo. Estes indivíduos (parasitas) podem apresentar-se como vegetais, animais, protozoários, fungos, vírus ou bactérias. Torna-se necessário um conhecimento amplo sobre os parasitas, não somente a sua importância na área da saúde, mas no âmbito ambiental e social.(COLLEY, 2000; HORNINK *et al.*, 2013; LINHARES *et al.*, 2005; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008, 2010).

Neste capítulo, daremos destaque a algumas das parasitoses conhecidas e delas destacamos algumas espécies de parasitas apresentando a sua biologia e principais características.

HELMINTOS

Popularmente conhecidos por vermes, os helmintos constituem um grupo diversificado e numeroso de animais, apresentando indivíduos de vida e parasitários. Os principais filos que tem por característica uma vida parasitária são Platyhelminthes (vermes achatados) e Nematoda (vermes cilíndricos). Alguns podem apresentar, em seu ciclo de vida, uma fase larval parasitária, podendo eventualmente parasitar humanos, mas sem causar graves consequências, como é o caso de alguns representantes do filo Nematomorpha. (COLLEY, 2000; HORNINK *et al.*, 2013; LINHARES *et al.*, 2005; NEVES, 2016; REY, 2008).

O Parasitismo por geo-helmintos, é comum em humanos especialmente em crianças em fase pré-escolar e escolar. As infecções causadas por esses parasitas, possuem manifestações clínicas variadas, e fatores como morbidades prévias podem ser um agravante para o hospedeiro destes parasitas. (COLLEY, 2000; HORNINK *et al.*, 2013;

LINHARES *et al.*, 2005; NEVES, 2016; REY, 2008) .

TREMATÓDEOS

Do grego *trematos* – “dotado de buracos”, a Classe Trematoda, caracteriza um grupo endoparasita, podendo ter o corpo achatado dorsoventralmente ou não. Podem apresentar mais de uma ventosa, sendo esta a característica que dá nome ao grupo, tendo está atribuída a função de ingestão de alimentos ou não. (CDC, 2020a; MOLINARO, 2012; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2010).

Schistosoma mansoni

Doença – Esquistossomose mansônica;

Nome popular – “Barriga d’água”, “Xistose”, “Bilharziose”, “doença do caramujo”;(CDC, 2020a; LINHARES *et al.*, 2005; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Morfologias:

Agente etiológico – *Schistosoma mansoni*

Reservatório – Apresenta em seu ciclo de vida dois hospedeiros, sendo um intermediário e outro definitivo.(CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Adultos – sexo separado, possuem ventosas orais e ventrais (acetábulo) na parte anterior. (CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Macho – Possuem cerca de 1 cm de comprimento; um canal ginecóforo (ventosa lateralizada no sentido longitudinal) responsável por alojar a fêmea no momento da cópula; canal do esôfago que segue da ventosa oral que se bifurca formando um único ceco até a porção final do corpo; possuem de 7 a 9 testículos localizados abaixo do acetábulo que se abrem no canal ginecóforo. (CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Fêmea – Possuem cerca de 1,5 cm de comprimento; apresentam vulva no terço anterior seguida de útero e ovário; na porção anterior apresenta ventosa oral e o acetábulo; (CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Miracídio – apresenta cílios, permitindo a locomoção no meio aquático; comprimento e largura cerca de 180 x 64 μm, respectivamente; apresenta um corpo e um a bifurcação na calda; (CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Cercárias – Comprimento de cerca de 500 μm; possuem cauda bifurcada;

apresentam duas ventosas. (CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Esquistossômulos – possui um formato vermiforme; têm duração de 3-4 dias antes de chegar na circulação; possuem microvilosidades, que auxiliam na absorção de nutrientes. (CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Ovo – Possui cerca de 150 μm de comprimento e 60 μm de largura; sem presença de opérculo; apresenta um formato oval e na sua parte mais larga um espículo voltado para trás. O ovo maduro é a forma encontrada nas fezes dos hospedeiros. (CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Habitat **–** A maturação sexual e alocação dos vermes adultos se encontra preferencialmente no sistema porta-hepático e nas veias mesentéricas. (CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Vias de transmissão – Penetração ativa das larvas cercárias pela pele e mucosa do hospedeiro definitivo. As cercárias estão presentes nas águas doce e apresentando uma maior atividade por volta das 11 horas. (CDC, 2020a; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Ciclo de Vida – Ovos de Schistosoma são eliminados nas fezes ou urina, dependendo da espécie infectante. Em condições adequadas, os ovos eclodem e ocorre a liberação dos miracídios, que nadam e penetram nos hospedeiros intermediários específicos que neste caso são os caramujos. Os estágios de vida presentes no caracol incluem duas gerações, esporocistos e cercárias (respectivamente). Ao se soltarem do caramujo, as cercárias infectantes nadam e penetram na pele do hospedeiro humano, desprendem suas caudas bifurcadas e tornam-se esquistossômulos.

Os esquistossômulos migram pela circulação venosa em direção aos pulmões, depois para o coração e desenvolvendo-se no fígado. Estes saem do fígado pelo sistema de veias porta quando maduros. Os vermes adultos machos e fêmeas copulam e residem nas vênulas mesentéricas, cuja a localização varia de acordo com a espécie (com algumas exceções). Por exemplo, o *S. mansoni* ocorre com mais frequência nas veias mesentéricas inferiores que drenam do intestino grosso.

As fêmeas depositam os ovos nas pequenas das vênulas dos sistemas portal e perivesical. Os ovos são movidos progressivamente em direção ao lúmen do intestino (no caso da infecção por *S. mansoni*) e da bexiga e ureteres (em infecções por outras espécies), e são eliminados com fezes ou urina.(CDC, 2020a, 2020b; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Distribuição geográfica – A distribuição da doença no brasil acompanha intimamente a distribuição dos moluscos *Biomphalaria glabrata, B. tenagophila* e *B.*

straminea. A espécie, *B. glabrata*, é a principal vetor no Brasil encontrada nas áreas de maior endemicidade da doença, sendo os estados do Nordeste (principalmente na Bahia) e no Estado de Minas Gerais. (CDC, 2020a, 2020b; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Diagnóstico parasitológico – Métodos de Kato/Katz, sedimentação espontânea, Copro Kit e TF *test.*

Controle e prevenção – Combate aos caramujos do gênero *Biomphalaria*, principalmente em áreas de maior endemismo, bem como evitar o banho e a ingestão de água em áreas onde estes animais estão presentes; conscientização da população; tratamento adequado dos doentes. (CDC, 2020a, 2020b; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

CESTÓDEOS

Os cestódeos, do grego *Kestos* + *eidos* - "fita" + "semelhante", são helmintos pertencente a Classe Cestoda. Estes são endoparasitas, possuem órgãos fixadores na parte anterior do corpo em formato de fita, geralmente alongados. O tamanho pode variar de alguns milímetros a vários metros de comprimento. Os representantes parasitóides destes grupos são pertencentes às famílias *Taenidae* e *Hymenopodidae* (LIMA, [s.d.]; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

A família *Taenidae* será abordada com maiores detalhes no próximo capítulo.

NEMATÓDEOS

Do grego *nematos + eidos* – "filamento" + "semelhante". Esses são cilíndricos e alongados, com simetria bilateral, de tamanho variado, possuindo poucos milímetros a dezenas de centímetros. Dentre os representantes dos nematódeos, estão as principais Famílias em sua maioria presentes na Classe Secernentea, sendo elas Ascarididae (*Ascaris lumbricoides*), Oxyuridae (*Enterobius vermicularis*), Strogyloididae (*Strongyloides stercoralis*), Ascylostomatidae (*Ancylostoma duodenale* e *Necator americanos*) e Trichuridae (*Trichuris trichiura*). O corpo destes indivíduos não é segmentado e possui um revestimento quitinoso. O sistema digestório é completo, apresentando abertura oral na extremidade anterior e abertura anal na posterior ou região subterminal. São animais dióicos, apresentando dimorfismo sexual (fêmeas com dimensões corpóreas maiores que as do machos).(CDC, 2020e, 2021; HORNINK *et al*., 2013; REY, 2008).

O Ascaris lumbricoides será abordado com maiores detalhes no próximo capítulo.

PROTOZOÁRIOS

Os protozoários apresentam organismos variados, seres unicelulares protistas e eucariotos, apresentam um processo de nutrição, locomoção e reprodução. Cerca de 50% das espécies conhecidas são fósseis, 25.000 possuem uma forma de vida livre, 10.000 parasitam animais de diferentes espécies e apenas algumas dezenas conseguem parasitar os seres humanos. Estes grupos têm por característica a presença de órgãos de locomoção como flagelos, pseudópodes, cílios ou complexo apical formado por organelas (conóide, anel polar, micronemas, roptrias e grânulos densos) que contribuem para a penetração dos parasitos para dentro das células do hospedeiro. Tais parasitos possuem um variado grau de patogenicidade quando infecta os seres humanos (HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Os representantes mais conhecidos são: *Entamoeba histolytica, Giardia duodenalis, Cryptosporidium parvum, C. hominis, Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli, Toxoplasma gondii, Sarcocystis hominis, S. suihominis, Calantidium coli*. (HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Toxoplasma gondii

Doença – Toxoplasmose.

Agente etiológico – *Toxoplasma gondii.*

Forma Assexuada – É encontrada no hospedeiro intermediário (incluindo no humano): presença de trofozoítos no citoplasma de macrófagos.(CDC, 2020f; HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Forma sexuada – São encontrados em células intestinais no hospedeiro definitivo (gato ou outros felídeos): apresentam merontes com merozoítos; Apresentam gametas masculinos (microgametas - zigoto) e femininos (macrogametas - oocisto). (CDC, 2020f; HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Trofozoíto – Seu desenvolvimento é intracelular (se multiplica dentro de células do hospedeiro); apresenta um formato de meia lua, com um núcleo bem evidente. (CDC, 2020f; HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Oocisto – esta forma madura apresenta um formato arredondado, medindo 12,5 e 11 μm, respectivamente, apresentando dois esporocistos e quatro esporozoítos em cada um (CDC, 2020f; HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Cisto – Apresenta um formato arredondado, contendo em seu interior bradizoítos; esta tem possui uma forma alongada e com núcleo evidente (CDC, 2020f; HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Habitat – Parasita intracelular, podendo infectar qualquer célula do hospedeiro, exceto leucócitos. Podendo estar presente em musculaturas esquelética e cardíaca, possuindo um tropismo por tecido nervosos e olhos em fetos e em indivíduos imunodeprimidos. Em células intestinais, principalmente as presentes no jejuno e íleo, nos hospedeiros definitivos (CDC, 2020f; HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Ciclo de Vida *(hospedeiro definitivo)* **–** Os oocistos não esporulados, acabam sendo eliminados nas fezes dos felídeos. Embora o oocisto seja eliminado por apenas 1-3 semanas, a quantidade eliminada é muito grande. O oocisto leva de 1 a 5 dias para esporular no ambiente para então tornar-se infectante. Hospedeiros intermediários na natureza (incluindo pássaros e roedores), são infectados após a ingestão de água ou material vegetal contaminado com o ocisto (CDC, 2020f; HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Ciclo de Vida *(hospedeiro intermediário)* **–** Após a ingestão do oocisto pelo hospedeiro intermediário, esta forma se diferencia em taquizoíto logo após a entrada no organismo. Essa forma evolutiva se aloja nos tecidos musculares ou neurais, desenvolvendo-se em bradizoítos de cistos teciduais. Os gatos e felídeos são contaminados ao ingerirem esse hospedeiro intermediário, se infectando diretamente no momento da ingestão. Animais de criação ou provenientes de caça (animais selvagem) para o consumo humano podem ser infectados com cisto tecidual após a ingestão de oocisto esporulados no ambiente. Os humanos podem se tornar hospedeiros intermediários, se infectando pelas principais rotas: consumo de carne mal passada de cistos teciduais; consumo de alimentos ou água contaminada por fezes de gatos ou por amostras ambientais contaminadas; transfusão de sangue ou transplante de órgãos e por infecção transplacentária (infecção de mãe para feto). Em hospedeiros humanos, os parasitos podem formar cistos teciduais, tendo um maior tropismo pelos tecidos musculares (esquelético e miocárdio), cérebro e olhos. Os cistos podem permanecer durante toda a vida do hospedeiro. (CDC, 2020f; HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Distribuição geográfica – Distribuição cosmopolita, podendo estar associada a hábitos alimentares. Frequentemente presente em países onde é comum o consumo de carne mal cozida, como na França. Não há relação direta com países desenvolvidos. (CDC, 2020f; HORNINK *et al.*, 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Diagnóstico parasitológico – Hospedeiro definitivo: identificação de oocisto encontrados nas fezes de gatos ou felídeos infectados. – Método de Willis, Sedimentação Espontânea ou Tf Test. Hospedeiro intermediário: pesquisa de anticorpos, IgM e IgG utilizando método de imunofluorescência indireta ou Elisa. (CDC, 2020f; HORNINK *et al*., 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

Controle e prevenção – Consumo de carne mal cozida, lavagem dos alimentos de forma adequada, consumo de água tratada. Alimentação de felídeos jovens com carne crua. Descarte adequado dos dejetos dos felídeos domésticos. (CDC, 2020f; HORNINK *et al*., 2013; NEVES, 2016; OSWALDO CRUZ; LUIZ CARVALHO GONÇALVES, 2002; REY, 2008).

VERMINOSES

TENÍASE

Histórico do Surgimento da Doença

As tênias figuram entre os primeiros parasitas humanos conhecidos e seus mais antigos registros datam de 1500 a.C. Desde a Antiguidade, essas doenças são conhecidas pelo homem, em que se acreditava que eram causadas por espécies diferentes, o que levou a denominações diferentes para as formas larvárias e adulta (FOCACCIA, 2020).

Somente no século XVIII, verificou-se que as formas encontradas nos suínos e nos seres humanos eram idênticas, e posteriormente foram identificadas as *T. solium* e *T. saginata* (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

No século XIX, Küchenmeister, estudando infecções em seres humanos e em suínos, demonstrou que o cisticerco dos suínos originava o verme adulto nos humanos (FOCACCIA, 2020).

No Brasil, acredita-se que a doença chegou no começo do período colonial, vindo de diferentes regiões da Europa. Sendo que em 1993, foi descrito o primeiro caso de T*aenia* asiática (FOCACCIA, 2020).

Epidemiologia

Se antigamente a teníase e a cisticercose eram cosmopolitas, hoje são absolutamente predominantes nos países subdesenvolvidos ou que apresentem condições sanitárias, sendo endêmica em áreas rurais da América Latina da África e da Ásia e praticamente eliminada na Europa, Austrália, Canadá e dos Estados Unidos. Acredita-se que existam cerca de 77 milhões de pessoas parasitadas por *T. saginata* no mundo, dos quais 32 milhões na África, 11 milhões na Ásia (excluindo a Rússia), 2 milhões na América do Sul e 1 milhão na América do Norte (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Na América Latina, devido à falta de dados, tem-se uma imprecisão da prevalência da doença. Em regiões da América Central, estima-se que entre 40 a 64% dos porcos apresentam cistos de *T. solium*, enquanto que na América do Sul, a endemicidade varia conforme a cultura alimentar dos países, como no Equador e no Peru a cisticercose suína chega a 62,4%, enquanto que na Argentina, onde o consumo de carne bovina é maior, a prevalência da *T. saginata* é mil vezes maior que a da *T. solium* (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

No Brasil, em que os hábitos alimentares e sanitários são semelhantes aos da Argentina, a *T. saginata* é mais prevalente, e está presente em 87% dos casos. Estima-se prevalência de 1,1% na região Centro-Oeste, e, no Sudeste, de 0,12 a 1,3%. Na região Sul, os índices de infecção oscilam de 0,08 a 4,5%. Na pesquisa de helmintos em hortaliças in natura, os índices de contaminação foram extremamente elevados, alcançando 32%

da alface lisa a 66% das amostras de agrião, e de 2 a 4% das amostras comercializadas na região metropolitana de São Paulo e 0,5% das obtidas em supermercados do Rio de Janeiro continham ovos de tênia, assim foi detectada uma frequência média de 1% entre os anos de 1965 a 1968 e de 3% entre os anos de 1986 a 1989 (PFUETZENREITER e PIRES, 2000).

Há uma correlação entre a cisticercose humana e a ausência de fossa, o convívio com porcos e a utilização de água não tratada, bem como de risco mais elevado nos familiares de pacientes infectados, sendo esse os principais fatores de risco. A positividade para cisticercose em familiares nas quais exista um paciente com teníase é três vezes mais elevada do que nas casas em que ninguém está infectado (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Morfologia

Segundo Neves, Melo e Linardi (2016), as *T. solium* e *T. saginata* apresentam corpo achatado dorsoventralmente em forma de fita, dividido em três porções:

- Escólex ou Cabeça: pequena dilatação, funcionando como órgão de fixação do cestóide à mucosa intestinal. A *T. solium* possui escólex globoso com rostro na posição central, apresentando uma dupla fileira de acúleos ou ganchos em formato de foice entre as quatro ventosas formadas de tecido muscular, arredondadas e proeminentes. A *T. saginata* tem o escólex inerme, sem rostelo e ganchos.

- Colo: porção delgada, que as células parenquimatosas possuem alta atividade de multiplicação, formando a zona de crescimento do verme.

- Estróbilo: região tissular que apresenta os órgãos internos, sendo que cada segmento é denominado proglote, sendo que quanto mais afastada do escólex, mais evoluídas as proglotes. Em cada proglote é possível visualizar os órgãos genitais masculinos e femininos, demonstrando ser hermafrodita.

As proglotes são subdivididas em jovens, maduras e grávidas. As jovens são mais curtas do que largas e apresentam o início do desenvolvimento dos órgãos genitais masculinos, mais rapidamente que dos órgãos femininos. A proglote madura órgão reprodutores completos e aptos para a fecundação. As proglotes grávidas, situadas mais distantes do escólex, são mais compridas do que largas e apresentam involução dos órgãos reprodutores, enquanto o útero se ramifica cada vez mais, ficando repleto de ovos (RIBEIRO; TELLES; BALIAN, 2012).

Essas proglotes sofrem apólise, se desprendem espontaneamente do estróbilo. Na T. solium, são eliminadas de forma passiva com as fezes de três a seis anéis unidos, enquanto que na T. saginata as proglotes se destacam e são eliminadas separadamente entre as evacuações (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Os ovos são esféricos e indistinguíveis, constituído por uma casca protetora que é formada por blocos piramidais de quitina que lhe confere resistência. Internamente, encontra-se o embrião hexacanto (oncosfera), provido de três pares de ganchos e dupla membrana (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

O cisticerco da *T. solium* é formado por uma vesícula translúcida com líquido claro, invadindo em seu interior o escólex com quatro ventosas, rostelo e colo. Os cisticercos da *T. saginata* apresentam a mesma morfologia, diferindo apenas pela ausência do rostelo (PFUETZENREITER e PIRES, 2000).

A forma racemosa é uma forma anômala do cisticerco da *T. solium*, em que a larva perde a forma elipsoide para assumir um aspecto irregular, em que o escólex não é identificado e o tamanho pode chegar de 10 a 20 centímetros. Essa larva possui várias membranas aderidas umas às outras, apresentando um formato de "cachos de uvas". É encontrada quase que exclusivamente no sistema nervoso central humano (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Ciclo Evolutivo e Transmissão

Para as duas espécies de tênia, o ser humano é o único hospedeiro definitivo conhecido, aquele que alberga o verme adulto. A *T. solium* tem como hospedeiro intermediário, aquele em que se desenvolvem as larvas, o gado suíno, enquanto a *T. saginata* tem o gado bovino. Uma grande diferença no ciclo das duas é que no ciclo da *T. solium*, o homem pode ser o hospedeiro intermediário, albergando a larva, o *Cysticercus cellulosae* (MARTINS e TAKO, 2008).

O parasita adulto habita o intestino delgado humano e vai eliminando proglotes distais, sendo que na *T. solium* a eliminação é de forma passiva e intermitente, enquanto que na *T. saginata* ocorre de forma ativa e contínua. As proglotes, no meio exterior, liberam ovos com embriões (oncosfera) (NEVES; MELO; LINARDI, 2016). O hospedeiro intermediário ingere os ovos ou as proglotes grávidas por hábitos coprofágicos ou por consumir alimentos contaminados com as fezes humanas, presente em áreas de pastagens, na água ou em alimentos. Ao alcançar o intestino animal, os ovos liberam os embriões (oncosfera), que penetram na mucosa, atingindo a circulação sanguínea e linfática, passando por vísceras como o fígado, coração, pulmão, onde se alojam nos tecidos,principalmente muscular, e amadurecem até o estágio de larvas (cisticercos) após 6 ou 8 semanas, sendo o *Cysticercus cellulosae* para a *T. solium e Cysticercus bovis* para a *T. saginata* (FOCACCIA, 2020).

A infestação do ser humano se dá com a ingestão de carne bovina ou suína crua ou mal passada infectada ou pela autoinfecção em condições precárias de higiene (RIBEIRO; TELLES; BALIAN, 2012). Após a digestão, por ação dos sucos digestivos, os cisticercos libertam o seu escólex, que se fixa na mucosa do intestino delgado, evoluindo então com a formação de proglotes, configurando o verme adulto, podendo alcançar até 8 metros em

questão de meses. Após três meses da ingestão do cisticerco, inicia-se a eliminação de proglotes grávidas. A proglote grávida de *T. solium* tem menor atividade locomotora que a de *T. saginata*, sendo observada em alguns pacientes a eliminação de proglotes dessa última espécie ativamente pelo ânus e raramente pela boca (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Fisiopatologia

As tênias se fixam na mucosa intestinal através de suas ventosas e, no caso da T. solium, através da sua coroa de acúleos, sem causar lesões significativas na parede interna, apenas pequenos pontos hemorrágicos e reações tóxicas (FOCACCIA, 2020).

A relação parasita-hospedeiro da teníase é pouco conhecida, sendo estudada em ensaios clínicos com roedores. No caso da *T. solium*, verificou-se a instalação de lesões inflamatórias no local de fixação do verme na mucosa, decorrente da ação mecânica por penetração dos acúleos ou pela atividade secretora do escólex. Essa secreção é de antígenos protetores e é a principal estímulo para a síntese de anticorpos (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

A eliminação do verme está relacionada com a resposta imune celular no local de sua fixação na mucosa. O muco da secreção de mucinogênio pelas células da mucosa intestinal, serve como barreira e lubrificante contra a fixação do verme. Enquanto que a resposta inflamatória mediada por mastócitos e pela liberação de histamina é o principal mecanismo de eliminação da infecção (FOCACCIA, 2020).

Sintomatologia

As infecções intestinais pelas tênias geralmente são assintomáticas, não existindo nenhum sinal ou sintoma patognomônico da teníase. Em geral, a manifestação clínica que leva os pacientes à consulta é a presença de proglotes nas roupas íntimas ou em membros inferiores (FOCACCIA, 2020).

O quadro clínico inclui sintomas abdominais difusos e inespecíficos (náusea, vômito e dor) ou sintomas gerais, como cefaleia, tontura, insônia, irritabilidade e dores disseminadas. A dor geralmente é epigástrica, podendo simular a dor da úlcera duodenal, com o alívio à ingestão de alimentos (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

A astenia e a perda ponderal são sintomas frequentes, podendo cursar também com alterações do apetite, como bulimia e anorexia. Além de, com menor frequência, apresentar alterações do trato gastrointestinal, como diarreia e constipação, e a ocorrência de prurido anal. Podem ocorrer alterações neuropsicomotoras, como retardo do crescimento em crianças e baixo rendimento em adultos (PFUETZENREITER e PIRES, 2000).

É rara a ocorrência de complicações, mas no caso da *T. saginata*, devido a sua migração, podem ocorrer quadros de obstrução intestinal por bolo de proglotes, colangite e

apendicite. Podem também causar um quadro de gastrite granulomatosa, com a formação de granulomas não necrotizantes com dor epigástrica intermitente, náusea, vômito e importante perda de peso, no caso em que a tênias ou fragmentos dos estróbilos invadirem o estômago (FOCACCIA, 2020).

Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico é dificultoso pois a sintomatologia é pouco específica, sendo o curso da doença muitas vezes assintomático, e o quadro clínico com sinais e sintomas comuns a outras parasitoses (PFUETZENREITER e PIRES, 2000).

Diagnóstico Laboratorial

Tem que ser feita a pesquisa de proglotes ou ovos nas fezes. Ela pode ser feita por diferentes métodos, como Hoffman, Lutz ou Ritche, ou por meio de swab anal. Os ovos raramente são encontrados e quando encontrados no exame coproparasitológico não permitem o diagnóstico específico pela microscopia, pois, morfologicamente são indistinguíveis entre as diferentes espécies. Para a pesquisa de proglotes, é necessário a realização da tamização fecal . No caso da *T. saginata*, suas proglotes podem ser percebidas pela pessoa infestada como um corpo móvel, vicioso, serpenteando o períneo ou as coxas, ou muitas vezes encontrado em roupas íntimas. Após ser coletada, a proglote deve passar por um tratamento com ácido acético e analisada em duas lâminas para identificação da espécie. Um bom método diagnóstico para identificação dos ovos é o de Graham ou de Hall, em que se faz a pesquisa deles na região perianal (FOCACCIA, 2020).

A identificação de antígenos por meio do ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) de captura tem mostrado sensibilidade de 2,6 vezes maior quando comparada com a microscopia, mostrando alta especificidade e sensibilidade de 98%, porém é um exame pouco disponível e reservado para casos de inconclusão diagnóstica (PFUETZENREITER e PIRES, 2000).

Tratamento

Antes do início da terapia farmacológica direcionada, sempre que for possível é importante que seja esclarecida a espécie de Taenia envolvida, de forma a orientar a conduta terapêutica e determinar se seria indicada a profilaxia da cisticercose no paciente e indivíduos de seu convívio, caso o parasita envolvido seja a T. solium. (FOCACCIA, 2020; REY, 2010; NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Na confirmação de infecção por T. solium, ou em casos com suspeita ou diagnóstico de cisticercose, é recomendado que somente drogas que não apresentem ação contra os cisticercos sejam utilizadas, visto que a destruição destes está associada a uma piora do quadro clínico. Drogas que podem induzir ao vômito também são contraindicadas, devido ao risco de autoinfecção (REY, 2010).

O tratamento farmacológico envolve o uso de anti-helmínticos similares aos utilizados em outras verminoses intestinais:

- Niclosamida: é a principal droga utilizada no tratamento da teníase, sendo bem tolerada pela maioria dos pacientes. Atua promovendo a imobilização da tênia, facilitando a sua eliminação passiva. A posologia usual é de um comprimido de 2 g, dose única, em pacientes adultos e crianças acima de 8 anos, e comprimido de 0,5-1 g em crianças menores de 8 anos.

- Praziquantel: seu mecanismo de ação é baseado no aumento do fluxo de cálcio para o interior da célula, levando à paralisia muscular. Como apresenta ação contra a forma cística, não é recomendada na suspeita de cisticercose. A posologia usual é de 5-10 mg/kg (máx. 600 mg), via oral e em dose única. Para crianças, recomenda-se de 10 a 20 mg/kg por dia, por quatro dias.

- Mebendazol: a posologia usual é de 200 mg, vial oral, 2 vezes ao dia, durante quatro dias.

- Albendazol: dosagem de 10 mg/kg/dia (máximo de 400 mg), via oral, durante 3 dias.

A comprovação da eficácia do tratamento se dá somente pelo exame parasitológico das fezes, sendo o paciente mantido em observação por cerca de 3 meses. As medidas profiláticas, como em outras geohelmintoses, envolvem boas práticas de higiene pessoal, orientações sobre preparo adequado de alimentos para populações vulneráveis, e melhorias no saneamento básico e condições de habitação das populações de maior risco epidemiológico. (REY, 2010; NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

CISTICERCOSE

Epidemiologia

No Brasil, os dados sobre a ocorrência de cisticercose animal são escassos (NEVES, 2016). Em várias localidades ainda é comum a criação de suínos livres ou confinados em pocilgas precárias, próximas de habitações nas quais a privada ou o esgoto às vezes tem ligação direta com esse local. A incidência da neurocisticercose é proporcional à prevalência de teníase solium na população (FOCACCIA, 2020).

Patologia e Sintomatologia

Como o cisticerco tem a possibilidade de se alojar em diversos tecidos, como glândulas mamárias, bulbo ocular, tecidos musculares e subcutâneos e sistema nervoso central, suas manifestações são pleomórficas (MARTINS e TAKO, 2008).

Quando alojado no tecido muscular ou subcutâneo, apresenta-se geralmente

assintomático. Após a sua implantação, é comum o desenvolvimento de manifestações locais, desenvolvendo uma membrana adventícia fibrosa. Sendo que com a morte do parasita, geralmente ocorre a calcificação. Quando a inúmeros cisticercos instalados na musculatura, temos sintomas como dor, fadiga e cãibras. No tecido subcutâneo, o cisticerco torna-se palpável, em geral, indolor e muitas vezes confundido com um cisto sebáceo. A implantação do cisticerco na musculatura cardíaca pode resultar em palpitações e ruídos anormais, ou até mesmo em dispneia quando se instalam nas válvulas (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Nas glândulas mamárias, a cisticercose apresenta-se como um nódulo indolor, com limites precisos, móvel, ou ainda como uma tumoração associada a processos inflamatórios devido ao processo degenerativo da larva (PFUETZENREITER e PIRES, 2000).

No bulbo ocular, o cisticerco instala-se na retina, levando ao seu descolamento ou perfuração e alcança o humor vítreo. Esse processo leva a reações inflamatórias exsudativas, levando a opacidade do humor vítreo, sinéquias da íris e uveítes. Essas alterações podem levar a perda parcial ou total da visão, com desorganização intraocular e perda do olho (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

A neurocisticercose apresenta-se de forma pleomórfica, mas em geral, os cisticercos parenquimatosos são responsáveis por processos compressivos, irritativos, vasculares e obstrutivos (MARTINS e TAKO, 2008). Os instalados nos ventrículos podem causar obstrução do fluxo do líquor, hipertensão intracraniana e hidrocefalia. As crises epiléticas são as manifestações mais comuns (PFUETZENREITER e PIRES, 2000).

No espaço subaracnóide, os cisticercos podem invadir o sulco lateral e aumentar de volume (cisticercos gigantes), causando hipertensão intracraniana com hemiparesia, crises e sintomas neurológicos localizados. A cisticercose racemosa nas cisternas basais pode causar intensa reação inflamatória e fibrose, espessamento progressivo das leptomeninges na base do crânio, levando a hidrocefalia e hipertensão intracraniana (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Diagnóstico

O diagnóstico da cisticercose é baseado em aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. É importante investigar a procedência do paciente, criação inadequada de suínos, hábitos higiênicos, serviço de saneamento básico, qualidade da água utilizada para beber e irrigar hortaliças, ingestão de carne de porco mal cozida, antecedentes familiares, meio rural, além da avaliação (MARTINS e TAKO, 2008).

No diagnóstico laboratorial, pesquisa-se o parasita no exame anatomopatológico de biópsias, sendo identificado também no exame oftalmoscópico de fundo de olho. Pode ser solicitado o ensaio imunoenzimático (ELISA) do líquor, que apresentará pleocitose, eosinofilorraquia e positividade da reação de fixação do complemento, além da detecção

de anticorpos séricos específicos contra *T. solium* (MARTINS e TAKO, 2008).

Nos exames de imagem, o mais utilizado é a tomografia computadorizada, que evidencia lesões císticas, hipodensa, de contornos bem delimitados e com escólex no seu interior, evidenciando um cisticerco vivo ou em forma ativa. A ressonância magnética apresenta maior sensibilidade na detecção de cisticercos cisternais e intraventriculares, assim como melhor visualização do escólex e de pequenas vesículas cisticercóticas (FOCACCIA, 2020).

Tratamento

O tratamento farmacológico se pauta na utilização de anti-helmínticos:

- Praziquantel: é utilizado na dosagem de 50-60 mg/kg/dia durante 21 dias.
- Albendazol: é empregada a dosagem de 15 mg/kg/dia durante 21 dias.

O objetivo do tratamento farmacológico é a destruição maciça e simultânea de vários cisticercos, o que pode levar a uma importante reação inflamatória generalizada, com piora do quadro clínico. Dessa forma, é recomendado o emprego de fármacos com ação anti-inflamatória, geralmente corticoides. Em pacientes com sintomatologia neurológica, o emprego de anticonvulsivantes também está indicado. Em casos graves, com presença de cisticercos no canal medular ou de grande tamanho, a cirurgia de remoção está indicada. (FOCACCIA, 2020; REY, 2010; NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

ASCARIDÍASE

Histórico do Surgimento da Doença

É uma doença com uma ampla distribuição, sendo encontrado em quase todos os países, entretanto acontece com frequência variada devido às condições ambientais, climáticas e também ao nível socioeconômico. É a helmintíase mais comum no homem, principalmente em regiões muito povoadas e com baixas condições de saneamento básico (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Estima-se que a ascaridíase seja uma das helmintíases mais comuns ao longo da história humana, sobretudo nos países em desenvolvimento, onde as condições sanitárias precárias e o grande crescimento populacional facilitam sua propagação (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Epidemiologia

A ascaridíase possui distribuição mundial, sugere-se que existam aproximadamente 1,2 bilhões de pessoas infectadas, ocorrendo principalmente em regiões com clima tropical e subtropical, sendo a helmintose mais frequente em regiões pobres. A água potável ou

alimentos com contaminação no solo são fatores para a disseminação dessa parasitose (FOCACCIA, 2020).

A ascaridiose é cosmopolita e a maior parte das infecções ocorre na Ásia (73% de prevalência), seguida pela África (12%) e pela América Latina (8%) (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

A infecção predomina em crianças e adolescentes; relacionado ao peridomicílio ou na escola, aliado ao fato de que suas brincadeiras são sempre relacionadas com o solo e o hábito de levarem a mão suja à boca; decrescendo progressivamente à medida que a faixa etária avança (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

No Brasil não há dados recentes e confiáveis acerca da prevalência de ascaridíase, todavia, estima-se que se trate de uma parasitose frequente, constituindo um problema de saúde pública em muitas regiões. O crescimento desordenado da população, em áreas desprovidas de saneamento básico, juntamente com os baixos níveis educacionais e econômicos, são fatores de risco para a disseminação da doença. As precárias condições ambientais, decorrentes da insalubridade das habitações coletivas e de favelas, são fatores consolidados e reconhecidos como favoráveis para o aumento das infecções por helmintos (FOCACCIA, 2020).

Sintomatologia

A sintomatologia da ascaridíase é ampla e, apesar de os vermes adultos estarem presentes no intestino, o quadro do paciente não se restringe ao sistema intestinal, também irá refletir o percurso feito pela larva em seu ciclo de vida (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Portanto, decorrente da fase larval, é possível encontrar alterações hepáticas, como hepatomegalia e, mais raramente, icterícia, além de manifestações pulmonares, como dispnéia, bronquite, tosse, além de febre, sintomas alérgicos (broncoespasmo) e eosinofilia, caracterizando a Síndrome de Loeffler. Em casos mais intensos, com tosse produtiva, o indivíduo pode ainda expelir sangue ou mesmo as próprias larvas (FOCACCIA, 2020).

Já os sintomas causados pelos vermes adultos, correlacionam-se proporcionalmente à quantidade de exemplares presentes. Casos com pouco vermes normalmente não apresentam manifestações, enquanto que infecções médias (40 vermes) ou maciças (100 ou mais) podem contribuir com quadros de subnutrição e exaustão física e mental, uma vez que há uma redução da absorção e consequente déficit nutricional, especialmente nas crianças. Também são possíveis manifestações por mecanismos de toxicidade: reações alérgicas cursando com urticária, edema ou mesmo convulsões; ação mecânica: obstrução intestinal; e sintomas decorrentes da localização ectópica do verme, causada por algum estímulo irritativo (como determinados medicamentos ou alimentos): apendicite aguda (apêndice cecal), pancreatite aguda (ducto pancreático) e obstrução das vias biliares

(PFUETZENREITER e PIRES, 2000).

Morfologia

O *ascaris lumbricoides*, vulgarmente conhecido como lombriga, é um nematelminto que apresenta formas distintas de acordo com a fase de seu ciclo biológico. Os vermes adultos apresentam cor leitosa, boca trilabiada e um corpo robusto, alongado, cilíndrico, e com afinamentos nas extremidades. O verme adulto vive por cerca de 1 a 2 anos. O tamanho individual de cada verme irá variar conforme a carga parasitária e condições nutricionais do indivíduo. Assim sendo, uma criança com bom estado nutricional e baixa carga parasitária terá vermes de maior extensão. (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

O *ascaris lumbricoides* é uma espécie dotada de dimorfismo sexual, com as fêmeas adultas medindo em média 30 a 40 cm de comprimento por 3 a 6 mm de largura, e os machos em torno de 20 a 30 cm de comprimento por 2 a 4 mm de largura. As fêmeas apresentam dois ovários, que se diferenciam em úteros, se unindo em uma única vagina exteriorizada no terço anterior do parasita. O aparelho genital do macho é composto por um longo túbulo enrolado e tortuoso, com testículos, e um sistema de condutos que se abre na cloaca junto aos espículos quitinosos, estruturas utilizadas para a cópula com a fêmea. (FOCACCIA, 2020).

Os ovos de ascaris são constituídos por três camadas: uma interna, preenchida por vitelo, uma média quitinosa, e uma externa grossa constituída por mucopolissacarídeos. Os ovos têm coloração inicialmente esbranquiçada, porém se tornam castanhos pelo contato com as fezes. Esses ovos são muito resistentes às condições ambientais, podendo sobreviver por anos em condições desfavoráveis. (FOCACCIA, 2020; NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Fisiopatologia

Uma vez que a fisiopatologia da ascaridíase está intimamente relacionada ao seu ciclo biológico, torna-se importante destacar que a transmissão da doença ocorre por meio da ingestão dos ovos do helminto, os quais possuem grande capacidade de aderência e mecanismos de resistência, por meio de água ou alimentos contaminados (KHUROO, 1996).

Desta forma, uma vez que os ovos são eliminados com as fezes dos indivíduos infectados, a larva passa a se desenvolver passando dos estágios L1, L2 e L3, a qual é a forma infectante, permanecendo no ovo até que este seja ingerido. Uma vez dentro do organismo humano, os ovos encontram ambiente favorável para sua eclosão no intestino delgado, com componentes específicos no equilíbrio de pH, sais, gás carbônico, entre outros). A partir desse ponto, a L3 é capaz de atravessar a parede intestinal e percorrer um percurso, desde os vasos linfáticos, veia mesentérica superior, fígado, veia cava superior, até

que finalmente alcançam o átrio direito do coração e alcançam os pulmões, caracterizando o ciclo de Loss. Após alguns dias, as larvas passam para o estágio L4, quando se tornam capazes de atravessar os capilares e alcançar os alvéolos, desenvolvendo-se como L5. A seguir, as larvas ascendem pela árvore traqueobrônquica, chegando até a faringe, de onde podem ser expectoradas ou deglutidas, passando novamente pelo trato gastrointestinal até sua fixação no intestino delgado. Em cerca de 20 a 30 dias, após o indivíduo ser infectado, já se tem os primeiros exemplares adultos, sendo que as fêmeas iniciam a oviposição após 60 dias (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Levando em consideração o ciclo do helminto, as alterações hepáticas provêm da fase larvária, que, quando em presença maciça, pode resultar em inflamação e regiões de hemorragia e necrose, além da consequente hepatomegalia com possibilidade de icterícia. Também é possível justificar as alterações provenientes da Síndrome de Loeffler pela passagem das larvas através dos capilares alveolares, processo que gera pontos hemorrágicos com consequente edemaciação alveolar e infiltrado inflamatório composto principalmente por neutrófilos e eosinófilos. Isso dá início a uma resposta do tipo Th2 com um granuloma eosinofílico e mediado por IgA, IgE, mastócitos, eosinofilia e secreção de muco. Esse processo é responsável pelo quadro de pneumonia eosinofílica do paciente e sintomas respiratórios da patologia (FOCACCIA, 2020).

Enquanto os mecanismos fisiopatológicos da fase larval se encontram mais ligados à porção respiratória da doença, os vermes adultos geram manifestações clínicas em proporção à quantidade de exemplares helmínticos presentes. Isso se deve ao fato de que os seres adultos possuem ação de consumo nutricional (carboidratos, proteínas, lipídios e vitaminas), podendo levar ao déficit nutricional, especialmente em crianças, com notáveis diferenças no estado nutricional, desde a redução no peso e na altura, como nos índices de vitaminas A e C, albumina e na alteração quanto a tolerância à lactose. Além disso, quando presentes de forma maciça, pode haver a obstrução mecânica da luz intestinal e quadro agudo correspondente. Outros mecanismos nocivos da áscaris também incluem a geração de uma resposta imune por IgE, decorrente da excreção de partículas antigênicas, tal como o ABA-1, caracterizando um mecanismo tóxico do patógeno, e, se houver algum estímulo como determinados medicamentos ou alimentos, pode acontecer a mobilização errática dos parasitas, fazendo com que estes se estabeleçam em locais que normalmente não se apresentariam, como no ducto colédoco, apêndice cecal e no ducto pancreático, podendo causar quadros patológicos específicos dessas localizações (HLAING, 1993).

Diagnóstico

Clínico

Costumeiramente, a ascaridíase é uma doença que dificilmente é diagnosticada

apenas com o exame clínico, isso por conta de seu curso com pouca sintomatologia. E, uma vez que a gravidade do quadro é proporcional à carga de vermes presentes, também pode-se afirmar que é proporcional à ingestão de ovos, pois, dentro do ciclo normal do parasita, este não se replica dentro do organismo humano sem haver a participação de outros ambientes (extracorpóreo) (NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Laboratorial

O mecanismo de eleição para o diagnóstico laboratorial da ascaridíase é através do achado de ovos em fezes do indivíduo. Devido à grande quantidade de produção diária pelas fêmeas, não é necessária uma metodologia específica ou com procedimentos de enriquecimento para a identificação dos ovos, sendo suficiente a sedimentação espontânea. Ainda é indicado o método Kato-Katz pela WHO (KHUROO, 1996).

Ao mesmo tempo que torna possível a confirmação da presença do parasita, pode-se também realizar uma avaliação quantitativa, estimando-se assim a quantidade de vermes infectando o indivíduo, o grau de infecção, e possibilitando realizar um acompanhamento no processo de cura (COSTA-MACEDO; COSTA; ALMEIDA, 1999).

Em situações específicas, é possível identificar resultados diferentes, como ovos inférteis - em casos de parasitismo unicamente por fêmeas -, ou mesmo a inexistência de ovos mesmo que haja infecção - caso o exame seja realizado nos estágios iniciais do ciclo, quando o verme não teve tempo de gerar ovos (KHUROO, 1996).

Tratamento

Atualmente, o tratamento medicamentoso para ascaridíase preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) engloba o uso de diversas drogas com ação anti-helmínticas. É importante salientar que essas drogas são eficientes apenas contra o verme em sua forma adulta, não apresentando ação contra as larvas do mesmo. Por esse motivo, independentemente da droga escolhida, nas semanas seguidas ao início do tratamento, assim como após 3 meses do tratamento, o paciente deve fazer novamente o exame de fezes para o controle de cura. Outro aspecto a ser considerado é que as drogas que atuam no metabolismo do parasita, causando sua morte após um maior período de tempo (ex: albendazol e mebendazol), podem em alguns casos estimular a mobilização dos vermes, assim gerando maiores complicações. Dessa forma, é recomendado que drogas que causam a paralisação imediata do verme (ex: levamizol) sejam empregadas de primeira escolha, especialmente quando a carga parasitária for mais acentuada. (REY, 2010).

Os principais fármacos utilizados são:

- Albendazol: possui um amplo espectro antiparasitário, e pode eliminar os ovos do parasita. Atua por meio de dois mecanismos: o bloqueio da absorção de

glicose pelo parasita, interrompendo seu metabolismo, e inibição da síntese de microtúbulos necessários para a divisão celular. Possui ação direta no trato gastrointestinal, sendo rapidamente metabolizado pelo fígado e excretado com a bile pelos rins. É administrado mais comumente na forma de um comprimido de 400 mg, em dose única, em pacientes adultos, e 10 mg/kg, dose única, para crianças menores de 2 anos de idade. É contraindicado em gestantes. (FOCACCIA, 2020; REY, 2010).

- Mebendazol: droga altamente efetiva e de amplo espectro anti-helmíntico, com mecanismo de ação semelhante ao descrito para o albendazol. Possui absorção reduzida, mas que pode ser intensificada pela ingestão de alimentos gordurosos. É metabolizado pelo fígado, e excretado pela bile e urina. A posologia mais utilizada é a de 100 mg, duas vezes ao dia por três dias. É contraindicado em gestantes. (FOCACCIA, 2020; REY, 2010).

- Levamizol: anti-helmíntico de amplo espectro, que atua no bloqueio de enzimas atuantes na atividade muscular do helminto, assim causando sua paralisia. É metabolizado pelo fígado e eliminado através da urina e fezes. É administrado como comprimido de 150 mg em dose única para adultos, e 40-80 mg, também dose única, para crianças. (FOCACCIA, 2020; REY, 2010).

- Ivermectina: é um fármaco efetivo contra o áscaris e outros nematóides. Seu mecanismo de ação é baseado na indução da passagem desbalanceada de íons cloro pela membrana do parasita, interferindo na transmissão de sinais e causando a paralisia do verme, que é posteriormente eliminado. É excretada inteiramente pelas fezes. A posologia usual é de 150-200 mcg/kg, em dose única. Contraindicado em gestantes. (KHUROO, 1996).

- Piperazina: causa a paralização flácida do helminto por meio da abertura dos canais de cloro ligados ao receptor GABAérgico. Dessa forma, é comumente utilizada em pacientes com obstrução intestinal por bolo de áscaris, podendo ser associada a fármacos que aumentam o peristaltismo, como óleo mineral, levando a eliminação pelas fezes da carga parasitária. A dose usual é de 50 mg/kg de peso com dose máxima de 3 gramas. (REY, 2010).

- Pamoato de pirantel: fármaco que produz paralisia espástica do helminto. É utilizado na dosagem de 11 mg/kg, máximo de 1 g, dose única. É o medicamento de escolha para gestantes. A droga é rapidamente metabolizada pelo fígado, e eliminada principalmente pela urina. (FOCACCIA, 2020; REY, 2010).

Os fármacos anti-helmínticos descritos são ineficazes contra os vermes localizados fora do intestino, inclusive as formas larvárias em seu estágio extraintestinal do ciclo de vida. Nos casos em que o verme adulto está presente em localizações extraintestinais, o tratamento preconizado é cirúrgico. Em alguns casos graves com obstrução intestinal por

bolo de áscaris, também são empregadas técnicas cirúrgicas de tratamento. (FOCACCIA, 2020; NEVES; MELO; LINARDI, 2016).

Por fim, tendo em mente que a infecção por *A. lumbricoides* está associada a fatores ambientais, socioeconômicos e sanitários, a profilaxia da ascaridíase é centrada na melhora das condições sanitárias e de habitação, bem como no efetivo diagnóstico e tratamento dos indivíduos parasitados. As boas práticas de higiene pessoal devem sempre ser estimuladas, sobretudo em indivíduos pertencentes aos grupos de maior relevância epidemiológica. (SCHÜLE *et al.*, 2014; FOCACCIA, 2020; REY, 2010).

CRIPTOCOCOSE

A criptococose, patologia também conhecida como torulose, doença de Busse-Buschke e blastomicose europeia, é uma micose sistêmica profunda, oportunista e cosmopolita, causada pela infecção de fungos pertencentes ao gênero Cryptococcus que pode se manifestar sob duas formas clinicamente e epidemiologicamente distintas (KWON-CHUNG *et al.,* 2017).

A primeira decorre de infecções por *Cryptococcus neoformans*, sendo as mais comuns e associadas a hospedeiros em condições de imunodepressão celular, como pessoas vivendo com HIV (PVHIV) com doença avançada, terapia com modificadores biológicos ou glicocorticoides, uso de determinados inibidores da tirosina quinase como ibrutinibe, transplantes de órgãos sólidos, neoplasias como leucemias, além de sarcoidose e insuficiência hepática. (COX et al., 2021; KWON-CHUNG *et al.,* 2017).

Já infecções por *Cryptococcus gattii* evoluem, tipicamente, com quadros de criptococose primária em hospedeiros imunocompetentes, sendo endêmica em áreas tropicais e subtropicais, mas que pode ter caráter epidêmico, como nas regiões Norte e Nordeste no Brasil onde ocorre predomínio de criptococose em pacientes sem evidência de imunossupressão (MORETTIE *et al*., 2008; LAZERA *et al.,* 2000).

O gênero Cryptococcus, apesar de apresentar sob o ponto de vista de patologia humana apenas duas espécies importantes, o *C. neoformans* e *C. gattii,* apresenta outras 34 espécies de fungos com características saprófitas. Os fungos dessa classe apresentam uma fase sexuada, período que garante a variabilidade genética, porém não encontrada na natureza, e uma fase assexuada ou leveduriforme que se reproduz por brotamento e se caracteriza por ter uma capacidade invasiva passível de infecção humana (VERONESI *et al*., 2015; KWON-CHUNG *et al*., 2002; SHARPTON *et al.,* 2008).

No Brasil, a criptococose pela variedade neoformans consiste como primeira doença oportunista em cerca de 4,4% dos casos de aids (SOARES, 2015) e se estima que sua prevalência associada a aids se concentre entre 8 e 12%, especialmente em centros da região Sudeste (BRASIL, 2012).

A interação parasita-hospedeiro culmina na micose denominada criptococose cuja capacidade de lesionar diversos tecidos e sistemas, destacadamente tecido pulmonar e o Sistema Nervoso Central, provém de seus fatores de virulência e da resposta imune do paciente (VELOCIDADE*,* 1995). O quadro clínico, portanto, além de cursar com manifestações sistêmicas provenientes da resposta inflamatória local, também se correlaciona com a topografia da lesão.

O diagnóstico é confirmado laboratorialmente por meio do exame micológico direto, cultura para fungos, pesquisa pelo antígeno criptocócico ou exame quimiocitológico do líquor. O tratamento antifúngico é realizado em três etapas com durações diferentes:

indução, consolidação e, em casos de imunocomprometidos, manutenção (BRASIL, 2018).

AGENTE ETIOLÓGICO

A taxonomia do gênero Cryptococcus de interesse médico define uma subclassificação em quatro sorotipos conforme as reações de aglutinação capsular, designadas A, B, C ou D (COX *et al*., 2021).

Sorotipos A e D são variedades *Cryptococcus neoformans*, porém o sorotipo A apresenta características genotípicas que permitem uma classificação isolada, designada variedade grubii e dividida em três subtipos moleculares: VNI, VNII e VNB. Os sorotipos B e C são descritos pelo *C. gattii (*KWON-CHUNG *et al.,* 2002; SHARPTON *et al*., 2008).

Em relação aos meios de cultura para fungo, como o ágar-Sabouraud e ágar-extrato de malte, os criptococos formam colônias a 37º, no caso do LCR dentro de 3 a 7 dias, com as seguintes características: tonalidade creme, brilhantes, viscosas e úmidas *(*VERONESI *et al*., 2015).

Reservatório

Os *C. neoformans* são isolados em amostras do solo especialmente em regiões ocupadas por pássaros como pombos, periquitos e galinhas. É possível que os pombos abriguem os criptococos como leveduras no trato gastrointestinal após ingesta de vegetação contaminada, porém não se infectam e evoluem com a micose. A transmissão fúngica de pessoa para pessoa não foi relatada, exceto com tecido transplantado (ELLIS *et al*., 1995; SCAIN, 2011; BARONI *et al*., 2006).

Em relação ao *C. gatti*, existe correlação ambiental com vegetação de duas espécies de eucaliptos australianos, *Eucalyptus camaldulensis* e *Eucalyptus tereticornis.* Além disso, outros nichos ambientais brasileiros foram identificados em florestas e rios nativos (CHEN *et al*., 2012). A expansão da fronteira agrícola com monocultura de eucalipto no Centro-Oeste brasileiro favorece o nicho ecológico dessa espécie fúngica nessa região, podendo ser determinante para o aumento do número de casos de criptococose nos estados de Mato Grosso do Sul, Mato Grosso e Goiás morbidade (SEVERO *et al*; 2009).

Cápsula e produção de melanina

Os *C. neoformans* apresentam cápsula de polissacarídeos, composta por polímeros de manose, xilose, ácido glicurônico e glucana, com capacidade antifagocítica, sendo, portanto, importante fator determinante da virulência. Isso se confirma pelo fato de cepas hipocapsulares ou acapsulares serem menos patogênicas e sofrerem mais fagocitose in vivo quando comparado com estruturas encapsuladas *(*VERONESI *et al.,* 2015).

Virulência

A virulência fúngica dos criptococos decorre principalmente de dois mecanismos: a cápsula, com capacidade de promover o desenvolvimento dos isolados em tecidos, e a produção de grandes quantidades de enzimas como a fenoloxidases e proteases, capazes de proteger os fungos do estresse oxidativo induzido pelo sistema imune celular do hospedeiro (CHATURVEDI *et al.,* 2011; NOVERR *et al*., 2004).

PATOLOGIA E PATOGENIA

Modo de transmissão

A infecção ocorre pela inalação de leveduras não encapsuladas ou dotadas de cápsulas pouco espessas, que atingem as vias aéreas infra-glóticas e se alojam em vias aéreas de pequeno calibre, gerando então ativação imune celular e resposta tecidual local no parênquima pulmonar, determinando, assim, bloqueio da infecção e impossibilidade de disseminação hematogênica. Porém, indivíduos com alteração em algum mecanismo responsável pelo bloqueio da infecção evoluem com disseminação para topografias extra pulmonares (KUMAR *et al*., 2010).

Suscetibilidade

A patogênese da infecção criptocócica envolve os fatores de virulência fúngica e os mecanismos de proteção do hospedeiro. A resposta imune celular é o principal mecanismo para o aparecimento da doença, pois a resposta pulmonar determina isolamento e sequestro do fungo, determinando longos períodos de latência assintomática. Os impactos da defesa humoral são poucos conhecidos para a evolução da criptococose (CHEN *et al*., 1997; CASADEVALL *et al*., 1998; LEOPOLD *et al.,* 2016).

Em indivíduos com comprometimento da reposta imunológica celular, especialmente aqueles infectados pelo HIV, portadores de neoplasias ou em uso de drogas imunodepressoras, ocorre reativação do isolado fúngico com disseminação hematogênica para outros tecidos e sistemas, como Sistema Nervoso Central (SNC), pele, glândulas suprarrenais, pericárdio, miocárdio, trato gastrointestinal, articulações, fígado, baço, medula óssea e gânglios linfáticos. A próstata apresenta a capacidade de atuar como reservatório do criptococos, mesmo em indivíduos após a realização do tratamento antifúngico (MORETTI *et al.,* 2008).

Neurotropismo

O fungo apresenta importante neurotropismo, que apesar de ainda apresentar causa desconhecida, manifesta possível correlação com os altos níveis centrais de dopamina utilizados pelo parasita como substratos para a produção de melanina, antioxidante capaz

de protegê-lo da ativação do sistema imunológico do hospedeiro. Dessa forma, em cerca de 70% dos casos a micose cursa com quadros neurológicos manifestados pela meningite ou meningoencefalite criptocócica, condição responsável segundo a Organização Mundial da Saúde por cerca de 15% de todas as mortes relacionadas à AIDS em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018; CHEN *et al*., 2012).

O neurotropismo do criptococos determina surgimento de quadros neurológicos especialmente em virtude do comprometimento meníngeo, que decorre principalmente da disseminação fúngica pelo sistema liquórico no espaço subaracnóideo. Costuma ocorrer em pacientes vivendo com HIV (PVHIV) com imunodepressão grave, geralmente contagem de linfócitos T $CD4^+$ abaixo de 100 células/mm^3 de sangue (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

O criptococoma se apresenta como nódulo ou massa de aspecto gelatinoso e localização intra ou extracranianas, causados pelo crescimento fúngico e pela resposta inflamatória do hospedeiro. Quando localizado no SNC geralmente afeta estruturas relativas à motricidade e drenagem liquórica, como os núcleos da base e aquedutos, respectivamente, porém, como os núcleos da base também se correlacionarem com funções não motoras, a exemplo de processos cognitivos, emocionais e motivacionais, os pacientes com lesão de segmentos dos núcleos da base podem ter apresentações clínicas neuropsiquiátricas (KUMAR et al., 2010; VERONISE et al., 2015; MACHADO, 2013).

Esses nódulos podem surgir na vigência ou em decorrência da síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (SIRI), levando a quadros de hipertensão intracraniana e deterioração clínica progressiva e grave morbidade (SEVERO *et al*; 2009).

A redução da drenagem liquórica ocorre em virtude do bloqueio das granulações aracnóideas pelos elevados níveis de antígenos polissacarídeos. O aumento de volume de qualquer componente intracraniano, seja sangue, líquor ou parênquima cerebral, reflete em impacto pressórico direto sobre os demais, determinando cenários de aumento da pressão intracraniana. Esse mecanismo é intensificado pela presença de criptococomas que atuam como processos expansivos que comprimem as estruturas ao seu redor (MACHADO, 2013; CHEN *et al*., 2012).

SINTOMATOLOGIA

Infecção criptocócica por *Cryptococcus gatti* apresentam período de incubação incerto, existindo evidências que sugerem períodos curtos de seis semanas até períodos mais prolongados de 36 meses (BRASIL, 2010).

As características clínicas da criptococose decorrem do comprometimento topográfico pelo criptococoma e da resposta inflamatória tecidual. Quadros sindrômicos de neurocriptococose com hipertensão intracraniana, desconforto respiratório agudo

grave (SDRA) e lesões dermatológicas são as manifestações mais frequentes. Sintomas sistêmicos se manifestam com febre, calafrios e perda de peso (MORETTI, 2008).

Os criptococomas provenientes do C. gatti são tipicamente muito maiores se comparado aos presentes na infecção pelo C. neoformans (VELOCIDADE, 1995), podendo gerar uma evolução clínica com severas alterações pulmonares e neurológicas. Essas massas expansivas em lobos pulmonares superiores podem cursar com síndrome de Pancoast, mimetizando malignidade pulmonar (MITCHELL *et al.,* 1992).

Apesar de a infecção criptocócica se iniciar no pulmão, em indivíduos imunodeprimidos a infecção no SNC é a principal manifestação clínica.

Criptococose pulmonar

A criptococose pulmonar cursa de forma isolada ou associada a outras manifestações, como a meningoencefalite (BRASIL, 2010).

Em virtude da via de infecção fúngica decorrer da inalação de propágulos leveduriformes encapsulados, o comprometimento pulmonar é frequente, manifestando-se desde quadros assintomáticos, até pneumonites com evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

A manifestação mais comum é caracterizada por quadros de dispneia, tosse, dor torácica tipo pleurítica e febre aguda com alterações radiológicas compatíveis com infiltrado intersticial, adenopatia, efusões pleurais ou massas pulmonares. Tais alterações pulmonares podem ser identificadas com o indivíduo assintomático, sendo esta condição presente em um terço dos pacientes (VERONISE *et al*., 2015; MORETTI *et al*., 2008).

Neurocriptococose

A meningoencefalite criptocócica decorre do importante neurotropismo fúngico e cursa com letalidade entre 37 e 49% e elevada morbidade (SEVERO *et al*; 2009).

Quadro geralmente de início indolente e progressivo com evolução em período curto de uma a duas semanas, incluindo: rigidez de nuca com achados semiológicos clássicos como sinal de Kernig e sinal de Brudzinski, fotofobia, náuseas e vômitos, perdas visuais e auditivas, além de febre, astenia e cefaleia. Alterações do exame físico como neuropatias cranianas, alterações do estado mental e déficits neurológicos focais podem ocorrer (VERONISE *et al*., 2015; MORETTI *et al*., 2008).

Deve-se investigar se esse quadro apresenta associação com indícios de disseminação fúngica sistêmica, como tosse, dispneia, taquipneia e erupção cutânea. A hipertensão intracraniana frequentemente manifesta-se com cefaleia grave, diplopia, papiledema, perda progressiva da visão, disacusia e alteração do nível de consciência (VERONISE *et al*., 2015).

Lesões de massa, sinais de aumento da pressão intracraniana e/ou hidrocefalia

podem ser identificados na neurocriptococose por meio de exames de imagem. A hidrocefalia decorre da obstrução das granulações aracnóideas bem como da presença de criptococomas em áreas de drenagem liquórica, como criptococomas periventriculares (MACHADO, 2013).

Outros déficits neurológicos podem se manifestar clinicamente conforme a topografia da lesão criptococócica. Inclui-se síndromes e epilepsias focais, déficits de nervos cranianos, alterações motoras e sensitivas como paresias e disestesias e anormalidades cerebelares com ataxia.

O envolvimento do parênquima encefálico presente na meningoencefalite apresenta sinais e sintomas com durabilidade de semanas a meses que incluem cefaleia, distúrbios visuais como diplopia, e alterações mentais como confusão, distúrbios de personalidade e memória. Rebaixamento do nível de consciência com torpor e coma podem se manifestar requerendo medidas de suporte em terapia intensivo (VERONISE *et al*., 2015).

Criptococose cutânea

Na criptococose extrapulmonar disseminada, o envolvimento dermatológico é frequente, cursando com pápula com umbilicação central, semelhante ao molusco contagioso ou herpes simples, acometendo preferencialmente cabeça e pescoço, podendo se manifestar, porém, como outras lesões elementares a exemplo placas infiltradas, pústulas, vesículas herpetiformes, nódulos, edema e massas subcutâneas, celulites, abscessos e úlceras (MURAKAWA *et al*, 1996).

A criptococose cutânea primária é uma condição rara proveniente da inoculação traumática direta de leveduras de criptococos no sistema tegumentar, cenário que cursa com celulite e abscesso subcutâneo de prevalência mais frequentemente se comparado a criptococose cutânea secundária. Este quadro decorre de disseminação hematogênica do patógeno e consequente instalação no sistema tegumentar, ocorre de 10 a 15% dos casos de criptococose sistêmica (NEUVILLE *et al*., 2003).

DIAGNÓSTICO E EXAMES COMPLEMENTARES

O diagnóstico de criptococose requer pesquisa do Cryptococcus em material orgânico, sendo rotineiramente utilizados o líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue, lavado broncoalveolar, escarro, aspirado de medula óssea, bem como tecido linfático, nódulos e massas. A pesquisa pode ser realizada por meio de cultura do material biológico em meio para fungos, testes imunodiagnósticos com detecção de antígeno criptocócico (CrAg) ou por pesquisa direta com visualização direta do fungo à microscopia, esta com finalidade diagnóstica ou de acompanhamento ao longo da terapia por ser indicativo da viabilidade fúngica (VERONISE *et al*., 2015).

Em virtude de não requerer recursos humanos altamente especializada, laboratórios dotados de avançados recursos tecnológicos e serem de rápida execução com acurácia superior a pesquisa direta, atualmente recomenda-se a utilização de testes imunológicos para a pesquisa de antígenos do fungo (Crag), como aglutinação com partículas de látex sensibilizadas, imunofluorescência indireta, hemaglutinação e imunoenzimáticos, apesar de poderem apontar falsos negativos em caso de criptococose bloqueada. O ensaio de fluxo lateral (LFA) para detecção de Crag pode ser utilizado em áreas com recursos limitados, pois é um teste simples com fita reagente, de baixo custo e pode ser usado em amostras de sangue, LCR ou plasma (JARVIS, 2011).

A abordagem diagnóstica em adultos, adolescentes e crianças vivendo com HIV com suspeita de ter um primeiro episódio de meningoencefalite criptocócica deve ser realizada por meio de punção lombar com realização de aferição da pressão do neuroeixo, coleta de amostra liquórica e posterior testes imunológicos para pesquisa de antígenos CrAg. Em virtude da hipertensão intra craniana (HIC) não controlada ser responsável pela maioria das mortes por meningoencefalite criptocócica nas duas primeiras semanas após início do tratamento, a abertura liquórica deve ser sempre avaliada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Caso indisponível, realiza-se pesquisa direta com tinta nanquim à microscopia, técnica com sensibilidade entre 74 e 85% cuja negativa não exclui o diagnóstico de meningoencefalite criptocócica, especialmente em cenários em que a carga de cultura foi inferior a 1000 unidades formadoras de colônia UFC/mL, quando a sensibilidade cai para 42% (BOULWARE *et al*., 2014; JOSE *et al*., 2015).

A neuroimagem é um recurso que complementa a avaliação clínica e se mostra capaz de detectar a presença de lesões expansivas, indicar sinais de aumento da PIC e de hidrocefalia, quadros que requerem abordagens terapêuticas específicas. Lesões de massa e nodulares são mais comuns em pacientes com criptococose por variedade gatti e naqueles com variedade neoformans com Síndrome Inflamatório de Reconstituição Imunológica (VELOCIDADE, 1995; GALANIS, 2010).

Em cenários de contra indicação absoluta de punção lombar, a Organização Mundial da Saúde recomenda realização de teste de CrAg sérico ou plasmático se os resultados puderem ser entregues em menos de 24 horas. A indisponibilidade desses testes e a impossibilidade de realização de punção lombar torna necessário o imediato encaminhamento do paciente a serviços de com mais recursos para investigação e tratamento do quadro clínico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A mortalidade por criptococose é estimada em 10% nos países desenvolvidos,

chegando a 43% nos países em desenvolvimento. O início precoce da teria antifúngica contribui para a redução desses índices de mortalidade, justificando a importância de avaliações seriadas de PVHIV e da investigação adequada de quadros pulmonares e neurológicos em indivíduos hígidos residentes em áreas epidemiologicamente endêmicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A terapia antifúngica é realizada principalmente com anfotericina B, fluconazol e flucitosina e dividida em 3 fases, indução, manutenção e consolidação. Em meningoencefalite criptocócica, recomenda-se como o regime de indução a administração da seguinte terapia por pelo menos duas semanas, porém pode ser prolongado em pacientes comatosos ou com deterioração clínica, HIC persistentemente elevada, cultura liquórica positiva após as duas semanas de terapia e/ou achados neuroradiológicos atribuídos à criptococose (por exemplo, pseudocistos mucinosos):

1. Desoxicolato de anfotericina B 0,7 a 1,0 mg/kg/dia e flucitosina 100 mg/kg/dia dividido em quatro doses por dia, durante 7 dias. Se não há disponibilidade para utilização de flucitosina, pode ser usado fluconazol 800mg/dia dividido em duas tomadas diárias. Após esse período, deve ser realizado a consolidação do tratamento por pelo menos um período de oito semanas com:

2. Fluconazol 400 a 800mg/dia para adultos e 12 mg/kg/dia para crianças e adolescentes, até um máximo dose de 800 mg por dia, por 7 dias.A manutenção ou profilaxia secundária é realizada durante pelo menos 12 meses, sendo necessário duas contagens de LT-CD4+ superiores a 200 células/mm³ com intervalo de seis meses para a suspensão da terapia:

1. Fluconazol 200 mg por dia para adultos, 6 mg/kg/dia para adolescentes e crianças (BRASIL, 2018).

A anfotericina desoxicolato na dose de 1mg/kg/semana pode ser considerada como terapia de manutenção, porém sua utilização está associada a maior recidiva e toxicidade quando comparada ao fluconazol. Reações adversas presentes durante a infusão de anfotericina desoxicolato consistem em: febre e calafrios, flebite, injúria ou insuficiência renal, hipocalemia e anemia (BRASIL, 2018).

REFERÊNCIAS

ABARBANEL J. A.; ENGELSTEIN, D.; LASK. D.; LIVNE, P. M. Urinary tract infection in men younger than 45 years of age: is there a need for urologic investigation? **Urology**. 62:27. 2003.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; Pillai, S. **Imunologia celular e molecular**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ACHENBACH, R. *et al*. Paracoccidioidomycosis: unusual clinical presentation and utility of computerized tomography scanning for diagnosis. **International Journal of Dermatology**, v. 41, n.12, p. 881–882. Dez. 2002.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA (BRASIL). Ministério da saúde. **Resolução RDC nº 216: Dispõe sobre Regulamento Técnico de Boas Práticas para Serviços de Alimentação.** Brasília, 2004.

AITKEN, T. H. G.; TESH, R. B. BEATY, B. J. B.; ROSEN, L. Transovarial Transmission of Yellow Fever Virus by Mosquitoes (*Aedes Aegypti*). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene,** v. 28, n. 1, p. 119–121, Jan. 1979.

AJELLO, L.; POLONELLI, L. Imported paracoccidioidomycosis: a public health problem in non-endemic areas. **European Journal of Epidemiology**, v. 1, n. 3, p. 160–165. Set. 1985.

ALAM S. *et al*. Therapeutic Effectiveness and Safety of Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19: Position Standing in 2021. **Front Pharmacol**, 2021.

ALAT. Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax. Update to the Latin American Thoracic Society (ALAT) recommendations on community acquired pneumonia. **Arch Bronconeumol**, v. 40, n. 8, p. 364-74, 2004.

ALENCAR, J.C.G *et al.* Medicina de Emergência: abordagem prática. 14ª ed. Barueri: **Manole**, 2020.

ALI A. *et al.* Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and newtreatment. **Journal of Infection and Public Health.** v.13. p. 773–783. 2020.

ALIZON, M.; MONTAGNIER, L. Lymphadenopathy/AIDS virus: genetic organization and relationship to animal lentiviruses. **Anticancer research**, 1986.

ALLOTEY, J. *et al.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta analysis. **BMJ.** n. 370, p. m3320. 2020.

ALMEIDA, F. Estudos comparativos do granuloma coccidióidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasito brasileiro. **Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo**, v. 5, p. 125–141, São Paulo, 1930.

ALTER, H. J.; HARVEY, G. K. The hazards of blood transfusion in historical perspective. **Blood**, 2008.

ALVAREZ, J. R. *et al*. Bacteriuria assintomática em gestações diabéticas pré-estacionárias e o papel do estreptococo do grupo B. **Am J Perinatol**; v.27 p. 231. 2010.

AMBRÓSIO, G. A. M. *et al.* **Paracoccidioidomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida)**: etiologia, epidemiologia e patogênese. 2014.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Hepatitis C Guidance Panel. **Hepatology,** v. 71, n. 2, 2020.

ANDERSEN, S. B. *et al.* Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia. **Infect Dis** (Lond), v. 49, n. 4, p. 251-260, 2017.

ANDRADE, N. J.; MACEDO J. A. B. **Higienização na indústria de alimentos.** São Paulo: Livraria Varela, 1996. 182p.

ANVERSA, L.; SALLES, M. G.; TIBURCIO, G. S.; RICHINI-PEREIRA, L. E. R. Human leishmaniasis in Brazil: a general review. **Rev. Assoc. Med. Bras**., v. 64, n. 3, p. 281-289. 2018.

ARAGÃO, R. E. M. *et al*. Neurite óptica bilateral após infecção viral por dengue: relato de casos. **Arq. Bras. Oftalmol.**, v. 7, n. 3, p. 175-178. 2010

ARAKAWA, M. *et al.* Molecular epidemiological study of human rhinovirus species A, B and C from patients with acute respiratory illnesses in Japan. **Journal Medical of Microbiology**, v. 61, p. 410-419, 2012.

ARANTES, T. D.; CORDEIRO, T. R.; TEIXEIRA, M.M.; EDUARDO, B. Use of fluorescent oligonucleotide probes for differentiation between *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii* in yeast and mycelial phase. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 2, p. 140-145. 2017.

ARNADOTTI, R. T.; RIEDER, H. L.; TRÉBUCQ, H. T.; WAALER, H. T. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. **Tubercle and lung disease,** v. 77 (Suppl), p. 1–20, 1996.

ASSUNÇÃO-MIRANDA, I.; CRUZ-OLIVEIRA, C.; DA POIAN, A. Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Alphavirus-Induced Arthritis. **BioMed Research International**. n. 1, p. 1-11. Jul. 2013.

ATTIA, S. *et al.* Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. **AIDS**, 2009.

AVILA, E.; KAHMANN, A.; ALHO, C.; DORN, M. Hemogram data as a tool for decision-making in COVID-19 management: applications to resource scarcity scenarios. **PeerJ**, v. 8, p. 9482, 2020.

BACHESCHI, L.A; NITRINI, R. A Neurologia que Todo Médico Deve Saber. 3ª ed. São Paulo: **Atheneu**, 2015.

BAE, H.; BARLOW, A. T.; YOUNG, H. A.; VALENCIA, J. C. Interferon γ: An Overview of Its Functions in Health and Disease. **Encyclopedia of Immunobiology**, v. 2, p. 494–500, 2016.

BAFVERSTEDT, B. Condylomata acuminata – past and present. **Acta Derm Venerol,** v. 47, p. 476-80, 1967.

BAGGALEY, R. F.; BOILY, M. C.; WHITE, R. G.; ALARY, M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: A systematic review and meta-analysis. **AIDS**, v. 20, n. 6, 2006.

BARDINA, S. V. *et al*. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antiflavivirus immunity. **Science**, v. 356, n. 6334, p. 175-80, abr. 2017.

BAR-GAL, G. K. *et al*., Tracing hepatitis B virus to the 16th century in a Korean mummy. **Hepatology**, v. 56, n. 5, p. 1671-1680, 14 out. 2012. Wiley.

BARONI, F. A. *et al.* Cryptococcus neoformans strains isolated from church towers in Rio de Janeiro City, RJ, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.** v. 48, n. 2, p. 71-75. 2006.

BARRÉ-SINOUSSI, F. *et al*. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science (New York, N.Y.)**, v. 220, n. 4599, p. 868–871, 1983.

BARROS, L. P. S.; IGAWA, S. S.; JOCUNDO, S. Y.; BRITO, C. C. J. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 30, n. 5, p. 363-366. 2008.

BASTOS, L. F. **A cada dia, há 1 milhão de novos casos de infecções sexualmente transmissíveis curáveis**, 6 jun. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5958:a-cada-dia-ha-1-milhao-de-novos-casos-de-infeccoes-sexualmente-transmissiveis-curaveis&Itemid=812>. Acesso em: 24 abr. 2021.

BASTOS, M. M.; HOELZ, L. V. B.; BOECHAT, N.; OLIVEIRA, A. P. Quimioterapia Antileishmania: uma revisão da literatura. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 2072-2104. 2016.

BASTOS, T. S. A.; MADRID, D. M.; LINHARES, G. Aspectos Gerais da Leishmaniose Visceral. **Enciclopédia Biosfera**, v.11, n. 22, p. 293-318. 2015.

BATES, P. A. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. **Int. J. Parasitol**, v. 37, n. 10-3, p. 1097-1106. 2007.

BAUD, D. *et al.* An update on Zika virus infection. **Lancet**, 2017; n. 390, p. 2099–109. Jun. 2017. Acesso em: 02 de fev. de 2021.

BEEKMANN, S. E.; HENDERSON, D. K. **Prevention of Human Immunodeficiency Virus and AIDS. Postexposure Prophylaxis (Including Health Care Workers).**, 2014.

BELISSIMO-RODRIGUES, F.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis Epidemiological Features of a 1000-Cases Series from a Hyperendemic Area on the Southeast of Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene J**, v. 85, n. 3, p. 546–550. Set. 2011.

BENARD, G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, v. 165, n. 4-5, p. 209-221. Abr-maio. 2008.

BENARD, G. *et al.* Treatment of severe forms of paracoccidioidomycosis: is there a role for corticosteroids? **Medical Mycology**, v. 50, n. 6, p. 641-648. Ago. 2012.

BENT, S. *et al.* Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? **JAMA**. v. 287. 2701p. 2002.

BEZERRA, W. S. P. *et al.* Risk Stratification and Factors Associated with Abandonment of Tuberculosis Treatment in a Secondary Referral Unit. **Patient Prefer Adherence.** v. 14, p. 2389-2397. 2020.

BIENIASZ, P. D. **The Cell Biology of HIV-1 Virion Genesis**, 2009.

BIFANI, A. M; ONG, E. Z; ALWIS, R. Vaccination and Therapeutics: Responding to the Changing Epidemiology of Yellow Fever**. Current Treatment Options in Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 398-409, Dec. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40506-020-00237-2>. Acesso em: 18 de junho de 2021.

BLOOM, B. R. Back to a frightening future. **Nature**, v. 358, n. 6387, p. 538-539, 1992.

BLUMBERG, B.; ALTER, H.; VISNICH, S. A. “New” Antigen in Leukemia Sera. **JAMA**, v. 191, n. 7, p. 541 – 546, 15 fev. 1965.

BOCCA, A. L. *et al.* Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. **Future Microbiology,** v. 8, n. 9, p. 1177-1191. Set. 2013.

BOONSTRA, A. M. *et al.* Reliability and validity of the visual analogue scale for disability in patients with chronic musculoskeletal pain. **International Journal of Rehabilitation Research** v. 31 n. 2, p. 165-169. Jan. 2008.

BORGHERINI, G.; POURBEAU, P.; STAIKOWSKY, LORY, M. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. **Clinical Infectious Diseases** n. 44, p.1401–1407. Apr. 2007.

BOULWARE, D. R., *et al.* Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. **Emerg Infect Dis**. v. 20 p.45. 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais–2020**. Brasília, 2020. Disponível em:<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-200> . Acesso em 25 mar. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 4279, de 30 de dezembro de 2010**. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil**. Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde**. Brasil livre da tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença.** Boletim Epidemiológico**,** v. 50, n. 9., 2019b.

BRASIL. Artigo 6.º e seção II – DA SAÚDE. IN Constituição Federal do Brasil. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 5 out. 1988.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 20 set. 1990.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 jan. 1999.

BRASIL. **Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças I Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**. 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Abastecimento. PORTARIA Nº 368, de 4 de setembro de 1997. Regulamento Técnico sobre as Condições Higiênico-Sanitárias e de Boas Práticas de Fabricação para Estabelecimentos Elaboradores/Industrializadores de Alimentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 5 set 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância em saúde. Influenza** p. 13-39. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informações de Saúde, 2017. **DATASUS**. Acesso em:01 de agosto de 2021. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais–2020**. Brasília, 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2020> . Acesso em 25 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Condiloma acuminado (Papilomavírus humano - HPV).** Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. [s.d.]. Online. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/infeccoes-sexualmente-transmissiveis/condiloma-acuminado-papilomavirus-humano-hpv >. Acesso em: 01 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico adulto e criança.** 5ª ed. Brasília, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**.** Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue.** Brasília, 2009. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Febre amarela: guia para profissionais de saúde**. 1. ed. atual. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 52 de 2019.** Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose Visceral Grave**: normas e condutas. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 1ª ed. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de manejo clínico da febre amarela.** Brasília, DF. 1 ed. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica.

Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Meningite: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. Gov.br. 2021a.Disponível em: <http://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/meningites>. Acesso em: 23 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 21, 2021**. Brasília, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 52, 2019**. Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020**. Brasília, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 51, 2016.** Brasília, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2015.** Brasília, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017.** Brasília, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2018.** Brasília, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 53, 2014.** Brasília, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Notificação de casos de Chikungunya no Brasil, 2014.** Brasília, 2014 a. Disponível em:<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/linksdeinteresse/1073chikungunya/15386-notificacao-de-casos> Acesso em: 8 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel Coronavírus - COVID-19**. Brasília-DF, 02 de agosto de 2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 02 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa nacional de controle da dengue. Arboviroses Boletim epidemiológico**. Brasília, jul. 2002. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pncd_2002.pdf>. Acesso em: 03 mai. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST).** Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. **Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV)**. 1ª ed. Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3ª ed. Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar**. 2ª ed. rev. Brasília, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral**: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1ª ed., 5ª reimpressão. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais**. Brasília, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais**. Brasília, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**. 3ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya: manejo clínico.** Brasília: Ministério da Saúde, Brasília, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017**. Brasília, 2018. 49 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico para diagnóstico da Sífilis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>. Acesso em: 25 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: < http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes >. Acesso em: 24 abr. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde. v. 444. p.: Il. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância Epidemiológica da Criptococose, Brasília: **Funasa**, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos– Brasília: **Ministério da Saúde**, 412. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pós-exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV.** Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. v. único.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019**. Bol. Epidemiol [Internet]. v. 50, p. 8, nov, 2019b. Disponível em: http://www. saude.gov.br/boletins-epidemiologicos. Acesso em: 09 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil**, 2014. Brasília, 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV Aids**. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância. **Guia de Vigilância em Saúde.** Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação epidemiológica da febre amarela - Monitoramento 2020/2021 [Internet]**. Boletim Epidemiológico - SVS - Ministério da Saúde, vol. 52, n. 4; 6-13, fev. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/11/boletim_epidemiologico_svs_4.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2021.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.def> Acesso em: 26 jul. 2021.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Recomendações da sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya**. 5 jan. 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. GABINETE DO MINISTRO. **Portaria de Consolidação Nº 4, de 28 de Setembro de 2017.**, 2017.

BREWIG, N. *et al*. Priming of CD8+ and CD4+ T cells in experimental leishmaniasis is initiated by different dendritic cell subtypes. **The Journal of Immunology**, v. 182, n. 2, p. 774-783. 2009.

BRITO, C. A. A. *et al*. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. **Rev Soc Bras Med Trop** v. 49, n. 6, p. 668-679, Nov-Dec, 2016.

BRITO, C. A.; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**., v. 49, n. 5, p. 537-543**,** Sep./Oct. 2016.

BRITO, C.; BRITO, R.; MAGALHAES, M. Dengue e febre hemorragica da dengue. In: CONDUTAS em clínica médica. 4. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2007. v. 1. p. 613-623.

BROWN, D. O símbolo perdido, p. 787, 2010.

BRUNI, L. **The frequency of HPV infection worldwide**. Disponível em: https:// www.hpvworld.com/articles/the-frequency-of-hpv-infection-worldwide/.2020. Acesso em: 05 jul. 2021.

BRUNI. L. *et al*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). **Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17.** Jun. 2019.

BRUNTON, L. L. *et al*. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 13ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

BUCKLEY, A.; GOULD, E. A. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika ou Langat virus. **Journal of General Virology**, v. 69, n. 8, p. 1913-20, ago. 1998.

BUITRAGO, M. J.; CUENCA-ESTRELLA, M. Current epidemiology and laboratory diagnosis of endemic mycoses in Spain. **Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica**, v. 30, n. 7, p. 407–413. Ago. 2012.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **Lancet**, v. 392 n. 10151, p. 951-970. 2018.

BUSCH, K.; THIMME, R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. **Medical Microbiology And Immunology**, v. 204, n. 1, p. 5-10, 25 dez. 2014.

CAGLIOTI, C. *et al.* . Chikungunya virus infection: an overview. **New Microbiologica**, v. 36, n. 3, p. 211-227/ Jul. 2013.

CAMARA, F. P. *et al*. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 2, p. 192-196. 2007.

CAMARA, G. N. N. L. *et al.* Os papilomavírus humanos – HPV: Histórico, morfologia e ciclo biológico. **Universitas Ciências da Saúde,** Brasília, v. 01, n. 01, p. 152, 2003.

CARDONA-OSPINA, J. A. HENAO-SANMARTIN, V. PANIZ-MONDOLFI, A. E.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. Mortality and fatality due to Chikungunya virus infection in Colombia. **Journal of Clinical Virology** n. 70, p. 14–15. Jul. 2015.

CARVALHO, N. S. *et al.* Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human papillomavirus (HPV) infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. suppl 1, p. e2020790, 2021.

CASADEVALL A; PERFECT, J. R. Animal models and veterinary aspects of cryptococcosis. In:

Cryptococcosis, **ASM Press**, Washington DC. p.325. 1998.

CASSADOU, S. *et al.* Emergence of chikungunya fever on the French side of Saint Martin island October to December 2013. **Euro Surveillance**, v. 19, n. 13, p. 207, Apr. 2014.

CASTRO, T. M. P. G. *et al.* Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 4, p. 546-550. Ago. 2004.

CASTRO, L. F. *et al.* Characterization of the immune response in human paracoccidioidomycosis. **Journal of Infection**, v. 67, n. 5, p. 470-485. Nov. 2013.

CAVALCANTE, R.; PEREIRA, M.; GONTIJO, N. Anti-complement activity in the saliva of phlebotomine sand flies and other haematophagous insects. **Parasitology**, v. 127, n. 1, p. 87-93. 2003.

CAVALHEIRO, A. E. R. **Avaliação sistemática entre os dados clínicos das meningites e os achados laboratoriais no Brasil**. 2019. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Especialização Vigilância Laboratorial em Saúde Pública, Instituto Adolfo Lutz, Sorocaba, 2019.

CRUZ, F. O.; GONÇALVES, M. L. C. Ministério da Saúde Helmintos, protozoários e algumas idéias: novas perspectivas na paleoparasitologia. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4423>. Acesso em: 7 jun. 2021.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Ascariasis - Biology.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/biology.html>. Acesso em: 27 maio. 2021.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Ascariasis.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/index.html>. Acesso em: 7 jun. 2021.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Tuberculosis morbidity**–United States, 1992. MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 42, n. 36, p. 696-704, set.1993.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Overview - Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2019. c2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/overview.htm>. Acesso em: 24 abr. 2021.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention **Schistosomiasis.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/index.html>. Acesso em: 7 jun. 2021a.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Schistosomiasis - Biology**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>. Acesso em: 27 maio. 2021b.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Taeniasis**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/taeniasis/index.html>. Acesso em: 7 jun. 2021c.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Taeniasis - Biology**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/taeniasis/biology.html>. Acesso em: 27 maio. 2021d.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Toxoplasmosis - Biology.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>. Acesso em: 27 maio. 2021f.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus (HPV) Infection. **2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines***.* Disponível em: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/hpv.htm>. Acesso em: 01 ago. 2021.

CELLESTIS QIAGEN COMPANY. **QuantiFERON**®-TB Gold (QFT®) ELISA. 2013.

CHANG, S. L., SHORTLIFFE, L. D. Infecções pediátricas do trato urinário. **Pediatr Clin North Am**. v.53. p. 379. 2006.

CHANG, W. K.; KYONG-MI, C. HCV virology and life cycle. **Review Clinical and Molecular Hepatology**. v.19, p.17-25. 2013.

CHATURVEDI, S.; CHATURVEDI, V. Virulence mechanisms of *Cryptococcus gattii*: Convergence and divergence. In: Cryptococcus: From Human Pathogen to Model Yeast, Heitman J, Kozel T, Kwon-Chung KJ, *et al* (Eds), **ASM Press**, Washington, DC p.189. 2011.

CHEN, L. H; WILSON, M. E. Yellow fever control: current epidemiology and vaccination strategies. **Tropical Diseases. Travel Medicine and Vaccines**. v. 6, n. 1, p. 1-10, Dec. 2020. Disponível em: <https:// tdtmvjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40794-020-0101-0> . Acesso em: 14 de junho de 2021.

CHEN, S. C, *et al*. Phospholipase activity in *Cryptococcus neoformans*: a new virulence factor? **J Infect Dis**. v. 175. p. 414. 1997.

CHEN, S. C. *et al.* Clinical manifestations of *Cryptococcus gattii* infection: determinants of neurological sequelae and death. **Clin Infect Dis.** v. 55. p. 789. 2012.

CHOO, Q. L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science** v. 244, p. 359–362. 1989.

CIUFFO, G. Innesto positivo com filtrato di verruca volgare. **Gior Ital Mal Vem**, v. 48, p. 12-20, 1907.

CLAVEL, F. *et al*. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science**, 1986.

CLIFFORD, G. *et al.* Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. **Vaccine**, v. 24, n. 3, p. S3/26-34, 31 ago. 2006.

COELHO, G. E. Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Dengue: desafios atuais. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 17, n. 3, p. 231-233. 2008

COFFIN, J. *et al*. **Human immunodeficiency viruses [1]**, 1986.

COHEN, M. S. *et al*. **Acute HIV-1 infection**, 2011b.

COHEN, M. S. *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **New England Journal of Medicine**, 2011a.

COHEN, M. S.; MCCAULEY, M.; GAMBLE, T. R. **HIV treatment as prevention and HPTN 052**, 2012.

COLLEY, D. G. Parasitic Diseases: Opportunities and Challenges in the 21st Century. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, n. SUPPL. 1, p. 79–87, 2000.

COLLINS, H. L., KAUFMANN, S. H. E. The many faces of host responses to tuberculosis. **Immunol**. 103:1-9. Berlin, Alemanha. 2001.

COMANDOLLI-WYREPKOWSKI, C. D. *et al.* Aspectos farmacológicos da terapia medicamentosa utilizada para a leishmaniose cutânea: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 8, p. 1-10. 2020.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; MORGADO, F. N. COUTINHO, S. G. A resposta imune na leishmaniose tegumentar americana ativa. **Fiocruz**, parte VII, n. 20, p. 357-379. 2014.

CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. **Tuberculose**. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2011.

CONSOLI, R.; OLIVEIRA, R. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro: **Editora FIOCRUZ**, p. 228, 1994.

CORRÊA, P. R. L; FRANÇA, E. Dengue hemorrágica em unidade de referência como indicador de sub-registro de casos no Município de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, Brasil, 1998. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 16, n. 3, p. 175-184. 2007.

CORRÊA, R. A. *et al*. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. **J Bras Pneumol**, v. 44, n. 5, p. 405-423, 2018.

COSCOLLA, M.; GAGNEUX, S. Consequences of genomic diversity in Mycobacterium tuberculosis. **Seminars in Immunology,** v. 26, n. 6, p. 431-444, 2-14.

COSTA, D. C. Política indigenista e assistência à saúde: Noel Nutels e o serviço de unidades sanitárias aéreas. **Cad. de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 4, p. 388-401, 1987.

COSTA, D. L. COSTA, C. H. N. Espectro clínico das leishmanioses – leishmaniose visceral. **Fiocruz**, parte VI, n. 19, p. 327-353. 2014.

COSTA, L. M. C.; MERCHAN-HAMANN, E. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. **Rev Pan-Amaz Saude**. v.7, n.1, p. 11-25. 2016.

COSTA-MACEDO, L. M.; Costa, M. C. E.; ALMEIDA, L. M. Parasitismo por Ascaris lumbricoides em crianças menores de dois anos: estudo populacional em comunidade do estado do Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, n. 1, p. 173-178, jan. 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1999000100017>. Acesso em 28 jul. 2021.

COSTELLO, A. *et al.* Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 6, p. 406, jun. 2016.

COUDERC, T.; LECUIT, M. Chikungunya virus pathogenesis: From bedside to bench. **Antiviral Research** n. 121, p. 120–131. Jul. 2015.

COURA, J. R. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2ª ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, v.1, n. 2, 2013.

CUI, J.; LI, F. SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, 10 mar. 2019. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>. Acesso em: 2 ago. 2021.

CUNHA, R. V. TRINTA K. S. Chikungunya vírus: clinical aspects and treatment - A Review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v. 112, n. 8, p. 523-531, Aug. 2017.

CUNHA, R. V. *et al.* Seroprevalence of Chikungunya Virus in a Rural Community in Brazil. **PLoS Negleted Tropical Disease,** v.11, n. 1, Jan. 2017.

CUNNINGHAM, A. C. Parasitic adaptive mechanisms in infection by *Leishmania*. **Exp. Mol. Pathol.**, v. 72, n. 2, p. 132-141. 2002.

CURTIS, N. *et al*. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10236, p. 1545-1546, 2020.

DAAR, E. S.; PILCHER, C. D.; HECHT, F. M. **Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection**, 2008.

DANDACHI, D.; RODRIGUEZ-BARRADAS, M. C. Viral pneumonia: etiologies and treatment. **Journal of Investigative Medicine**, v. 66, n. 6, p. 957-965, 2018.

DANEMAN, N. *et al*. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 4, p. 432-8, 2006.

DANIEL, T. M. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? **Int J Tuberc Lung Dis**., v. 4, n. 5, p. 395–400, 2000.

DEEKS, S. G. *et al.* HIV infection. **Nature Reviews Disease Primers**, 2015.

DEL NEGRO, G. M.; PEREIRA, C. N.; ANDRADE, H. F. *et al.* Evaluation of tests for antibody response in the follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. **Journal of Medical Microbiology,** v. 49, n. 1, p. 37-46. Jan. 2000.

DIALLO, M.; FONTENILLE, D.; THONNON, J. Vertical transmission of the yellow fever virus by *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae): dynamics of infection in F1 adult progeny of orally infected females. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 62, n. 1, p. 151–156, Jan. 2000.

DINIZ, D. Zika: do sertão nordestino à ameaça global. Rio de Janeiro: **Civilização Brasileira**, 2016.

DIONNE, B. **Key Principles of Antiretroviral Pharmacology**, 2019.

DO VALLE, A. C. *et al.* Interpretation and clinical correlation of serological tests in paracoccidioidomycosis. **Medical Mycology,** v. 39, n. 4, p. 373-377. Ago. 2001.

doenças infecciosas e parasitárias. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

DOERN, C. D. **Guia de bolso para microbiologia clínica**. John Wiley & Sons, 2018.

DRAIN, P. K. *et al.* Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. **Clinical microbiology reviews**, v. 31, n. 4, p, 2018.

ECLLES, S. *et al.* Pneumonia in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), **Bmj**, v. 349, 2014.

ELLIS. D.; PFEIFFER, T. Cryptococcosis e a ecologia de Cryptococcus neoformans. **Jpn J Med Mycol.** v. 35. p. 111. 1995.

ESIN, S. *et al*. Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* cell wall components with the human natural killer cell receptors NKp44 and toll-like receptor 2. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 77, n. 6, p. 460–469, 2013.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. **EASL Clinical Practice Guidelines**: management of chronic hepatitis b virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 57, n. 1, p. 167-185, jul. 2012.

FAIALACE, R.; FERNADES, F. B. Hemograma. São Paulo: **ARTMED**, 2009.

FARIA, R. C. *et al*. Comparative study methodologies for the diagnosis of human visceral leishmaniasis: an integrative review. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 71398-71409. 2020.

FDA. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; U.S, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Silver Spring, MD: FDA. **FDA Drug Safety Communication**: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. [about 4 screens]. Acesso em: 30 de agosto de 2021. Disponível em: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm.

FENOLLAR, F. *et al.* Evaluation of the Panbio Covid-19 rapid antigen detection test device for the screening of patients with Covid-19. **Journal of clinical microbiology**, v. 59, n. 2, 2020.

FERREIRA, M. S. Yellow Fever. **Annals of Hepatology**, v. 18, n. 6, p. 788–789, Nov. 2019.

FIEBIG, E. W. *et al*. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: Implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. **AIDS**, 2003.

FIGUEIREDO, L. T. M. Patogenia das infecções pelos vírus da dengue. Medicina, Ribeirão Preto. n. 32, p.15-20. Jan./Mar. 1999.

FIGUEIREDO, L. T. M. Pneumonias virais: aspectos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos e tratamento. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** v. 35, n. 9, p. 899-906.

FINGER, S.; BOLLER, F.; TYLER, K. L. Handbook of Clinical Neurology. [s.l.] **Elsevier**. v. 95. 2010.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Pesquisa confirma transmissão sexual do vírus zika em Pernambuco.** 2021a. Disponível em:<https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-confirma-transmissao-sexual-do-virus-zika-em-pernambuco#:~:text=Uma%20pesquisa%20realizada%20pela%20Fiocruz,epidemia%20de%20zika%20em%20Pernambuco> . Acesso em: 05 abr. 2021.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Zika pode estar associada ao aumento de casos da Síndrome de Guillain-Barré.** 2021b. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/zika-pode-estar-associada-

ao-aumento-de-casos-da-sindrome-de-guillain-barre>. Acesso em: 05 abr. 2021.

FISCHL, M. A. *et al.* The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. **New England Journal of Medicine**, 1987.

FISHER, J. F *et al*. Candida urinary tract infection: pathogenesis. **Clin Infect Dis**. 52 Suppl v. 6. p437. 2011.

FLORES, E. R. *et al.* Establishment of the human papillomavirus type 16 (HPV-16) life cycle in an immortalized human foreskin keratinocyte cell line, **Virology**, v. 262, n. 2, p. 344- 354. Set. 1999.

FOCACCIA, R. Tratado de infectologia. 6. ed. São Paulo: **Atheneu**, 2020.

FOCACCIA, R.; VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1997.

FORSYTHE, S. J. **Microbiologia da Segurança dos Alimentos.** Porto Alegre: Artmed, 2 ed. 2013. 607 p.

FORTUNATO, J.G. S. *et al*. Scales of pain in the critically ill patient: an integrative review. **Revista HUPE**, v. 12, n. 3:p. 110-117. Jul- Set, 2013.

FOX, J.; FIDLER, S. **Sexual transmission of HIV-1**, 2010.

FREED, E. O.; MARTIN, M. a. HIVs and their replication. In: **Fields Virology, 4th ed.** [s.l: s.n.].

FREITAS, T. V. S. Clinical manifestations and evolution of infection by influenza A (H1N1) in kidney transplant recipients. **Braz. J. Nephrol**. v.33, n. 2. Jun. 2011.

FREITAS, V. C. **O processo de interação de *Leishmania (Leishmania) chagasi* com *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* e a importância do lipofosfoglicano**. 2010. 210 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, MS, Belo Horizonte. 2010.

GALANIS, E. *et al*. Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999-2007. **Emerg Infect Dis**. v. 16. p. 251. 2010.

GALLO, R. C. Growth of human normal and leukemic T cells: T-cell growth factor (TC GF) and the isolation of a new class of RNA tumor viruses (HTLV). **Blood Cells**, 1981.

GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 11, p. 1118-1129, Mar. 2004.

GARMARK, V. C. *et al.* Mother-to-child transmission of HIV. **Tidsskrift for den Norske Laegeforening**, 2003.

GASPAR, G. G. *et al.* Paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii* complicated with adrenal injury and pulmonary arterial hypertension. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, 2020.

GENG, M. Molecular mechanism of hepatitis B virus X protein function in hepatocarcinogenesis. **World**

Journal Of Gastroenterology, v. 21, n. 38, p. 107-32, 2015.

GEPHART, P., R.G. E. *et al*. Manual of Methods for General Bacteriology, **ASM Press**, Washington D.C. 1981.

GERN, J. E. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. **Journal of Virology**, v. 84, n. 15, p. 7418-7426, 2010.

GLEBE, D.; BREMER, C. The Molecular Virology of Hepatitis B Virus. **Seminars In Liver Disease**, v. 33, n. 02, p. 103-112, Jun. 2013.

GOLAN, Y. Terapia empírica para infecção intra-abdominal complicada Gram-negativa adquirida em hospital e infecções complicadas do trato urinário: uma revisão sistemática da literatura das opções de tratamento atuais e emergentes. **BMC Infect Dis**. v. 15, p.313. 2015.

GOLDMAN, L. SCHAFER, A. I. **GOLDMAN-CECIL MEDICINA**. 25ª ed. v. 2. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

GOLDSMITH, C. S. *et al.* Ultrastructural characterization of SAR coronavirus. **Emergencial Infectious Disease**, v. 10, n. 2, p. 320-326. 2004.

GOLDSTEIN, R. C. *et al.* Fluoroquinolone- and ceftriaxone-based therapy of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: the risk of subsequent isolation of multidrug-resistant organisms. **Am J Infect Control,** p 539-41, 2017.

GORBALENYA, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, 2020. Acesso em: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z.pdf> Disponível em: p. Acesso em: 30 jun. 2021.

GOTTLIEB, M. S. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. **American journal of public health**, 2006.

GRANATO, J. T. **Efeito antileishmanial de novos derivados do colesterol em *Leishmania* sp**. 2017. 95 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Doenças Infectoparasitárias) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

GRANDO, R. D. *et al.* Clinical usefulness of tomographic standards for COVID-19 pneumonia diagnosis: Experience from a Brazilian reference center. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, p. 524-533, 2021.

GRIMALDI. G. J.; TESH, R. B. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 6, n. 3, p. 230-250. 1993.

GUILLEMETTE-ARTUR, P. *et al.* Prenatal brain MRI of fetuses with Zika virus infection. **Pediatric Radiology**, v. 46, n. 7, p. 1032-9, jun. 2016.

GUPTA, K. *et al.* Diretrizes de prática clínica internacional para o tratamento de cistite aguda não complicada e pielonefrite em mulheres: uma atualização de 2010 da Infectious Diseases Society of America e da European Society for Microbiology and Infectious Diseases. **Clin Infect Dis**. v. 52, p. e103. 2011.

GURGEL, C. B. F. M. **A tuberculose na história**. Boletim da FCM. v. 12, n. 3. 2019.

HAHN, R. C. *et al.* Clinical and epidemiological features of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 6. Jun. 2019.

HALLBERG, V. A new method for staining tubercle bacilli applicable also to the microorganism of leprosy and other acid-fast germs. **Upsala,** Sweden, Almqvist & Wiksells Boktryckeri Ab, 1946.

HALSTEAD, S. B.; SUDOMSAKDI, S. S. Vertebrate hosts of chikungunya vírus. **Bull World Health Organ**., v. 35, n.1, p. 89,1966.

HAMPARIAN, V. V.; COLONNO, R. J.; COONEY, M. K. A collaborative report: Rhinoviruses-extension of the numbering system from 89 to 100. **Virology**, v. 159, n. 1, p. 191-192, 1987.

HASAN, S. S. *et al.* Structural biology of Zika virus and other flaviviruses**. Nature Structural & Molecular Biology**, [*s. l.*], v. 25, n. 1, p. 13-20, Jan. 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41594-017-0010-8> . Acesso em: 14 de junho de 2021.

HASSING, R. J. *et al*. Imported *Mayaro* virus infection in the Netherlands. **J Infect**., v. 61, n. 4, p.343-345, Oct. 2010.

HECHT, F. M. *et al*. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. **AIDS**, 2002.

HENDRICKX, S.; CALJON, G.; MAES, L. Need for sustainable approaches in antileishmanial drug Discovery. **Parasitology Research**, v. 118, n. 10, p. 2743-2752. 2019.

HENGGE, U. R. Papillomavirus diseases. **Hautarzt**, v. 55, n.9, p. 841-854. Set. 2004.

HIGUERA, A; RAMÍREZ, J. D. Molecular epidemiology of Dengue, Yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An Update. **Acta Tropica**, v. 190, n. 1, p. 99-111, Fev. 2019. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X18311446?via%3Dihub>. Acesso em: 14 de junho de 2021.

HILLS, S.; FISCHER, M.; PETERSON, L. Epidemiology of Zika Virus Infection. **The Journal of infectious diseases.** v. 16, n. 216, p. 868-874, dez. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29267914/> . Acesso em: 08 abr. 2021.

HLAINHG, T. Ascariasis and childhood malnutrition. **Parasitology**, London, v. 107, p. S125-136, 1993. Suplemento 1. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8115177/> . Acesso em: 28 jul. 2021.

HOLLINGER, F. B. *et al.* Transfusion-transmitted viruses study: Experimental evidence for two non-A, non-B, hepatitis agents. **J Infect Dis**. n. 42, p. 400–407. 1980.

HOOTON T. M. *et al*. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis.** v. 50, 625p. 2010.

HOOTON, T. Acute simple cystitis in women. UpToDate. 27 p. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in-women?search=infec%C3%A7%C3%A3o%20do%20trato%20urin%C3%A1rio&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_

rank=3. Acesso em: 22 mai. 2021.

HOOTON, T. M.; STAMM, W. E. Diagnóstico e tratamento de infecção não complicada do trato urinário**. Infect Dis Clin North Am**. v. 11, p. 551. 1997.

HORNINK, G. G. *et al.* **Principais parasitos humanos de transmissão hídrica ou por alimentos**. Universidade Estadual de Campinas, Universidade Federal de Alfernas, 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/parasitos%20(1).pdf> Acesso em: 18 ago. 2021.

HOUGHTON, M. Hepatitis C Virus: 30 Years after Its Discovery. **Cold Spring Harb Perspect Med** n. 9, p. a037069. 2019.

HTUN, T. P.; XIONG, Z; PANG, J. Clinical signs and symptoms associated with WHO severe dengue classification: a systematic review and meta-analysis. **Emerg Microbes Infect**. v. 10, n.1, p. 1116-1128. Dec. 2021.

HTUN, T. P. *et al.* Clinical Signs and Symptoms Associated with WHO Severe Dengue Classification: A Systematic Review and Meta-analysis. **Emerging Microbes & Infections**. 2021.

HU, Z. *et al.* Treatment of latent or subclinical Genital HPV Infection with 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy***,* v. 23, p.362-364. Set. 2018.

HU, K. R. *et al*. Effect of syphilis infection on HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. **Sexually Transmitted Infections**, p. 1-9, 2020.

HUGHES, A.; CORRAH, T. Human immunodeficiency virus type 2 (HIV2). **Blood Reviews**, 1990.

HUI, D. S. C. Review of clinical symptoms and spectrum in humans with influenza A/ H5N1 infection. **Respirology** v. 13 (Suppl. 1), p. S10–S13. 2008.

HUNTON, R. Updated concepts in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. **Journal of the American Academy of PAs**, v. 32, n. 10, p. 18–23, 2019.

HUTTNER, A. *et al*. Nitrofurantoína revisitada: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados. **J Antimicrob Chemother**. v. 70, p. 2456. 2015.

IARC. Human Papillomaviruses. **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans,** v. 90, n. 1, p. 1-636, 2007.

IGANSI, C. N. **Prevalência de papilomavírus humano (HPV) e chlamydia trachomatis (CT) e sua associação com lesões cervicais em uma amostra de mulheres assintomáticas de Porto Alegre** [Dissertação], Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, RS. 2005.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020:** incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Atlas da mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. 1 base de dados. Disponível em: https://www.inca.gov.br/app/mortalidade Acesso em: 05 ago 2021b.

INSTITUTO RENÉ RACHOU. FIOCRUZ MINAS GERAIS, **Dengue**. 2021c. Disponível em: <https://http://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/dengue/>. Acesso em: 14 de jun. de 2021.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Cancer today**. Lyon: WHO, 2020.

JACOBS S. E. *et al.* Human rhinoviruses. **Clin Microbiol Rev.** v. 26, n. 1, p.135-62. Jan. 2013.

JAFFAR-BANDJEE, M. C. *et al*. Chikungunya virus takes centre stage in virally induced arthritis: possible cellular and molecular mechanisms to pathogenesis. **Microbes and Infection** n. 11, p. 1206-1218. Oct. 2009.

JAMESON, J. L. *et al.* **Medicina Interna de Harrison**. 20. ed. Porto Alegre - RS: AMGH, 2020. v. 1 e 2

JAMESON, J. L. *et al*. Medicina Interna de Harrison. 20ª ed. Porto Alegre - RS: **AMGH**, v. 1 e 2. 2020.

JARVIS J. N. *et al*. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. **Clin Infect Dis**. v. 53. p. 1019. 2011.

JAVELLE, E. *et al*. Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006-2012. **PLoS Neglected Tropical Disease** v. 9, n.3, mar. 2015.

JOHN, G. C. *et al.* Correlates of Mother-to-Child Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Transmission: Association with Maternal Plasma HIV-1 RNA Load, Genital HIV-1 DNA Shedding, and Breast Infections. **The Journal of Infectious Diseases**, 2001.

JOHNSON J. R. *et al.* Extended virulence genotypes and phylogenetic background of Escherichia coli isolates from patients with cystitis, pyelonephritis, or prostatitis. **J Infect Dis**. V. 191. p. 46. 2005.

JOHNSON, R. J. Nefrologia clínica: abordagem abrangente. 5. ed. – Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2016.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). 90–90–90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. **United Nations**, 2017.

JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P. *et al.* A. BCG revaccination of health workers in Brazil to improve innate immune responses against COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-3, 2020.

KALYANARAMAN, V. S. *et al.* Antibodies to the core protein of lymphadenopathy-associated virus (LAV) in patients with AIDS. **Science (New York, N.Y.)**, v. 225, n. 4659, p. 321–323, 1984.

KAMEI, K. *et al*. The trend of imported mycoses in Japan. **Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy**, v. 9, n. 1, p. 16–20. Mar. 2003.

KAPIKIAN, A. Z.; CONANT, R. M.; HAMPARIAN, V. V. Collaborative report: rhinoviruses extension of the numbering system. **Virology**, v. 43, n. 2, p. 524-526, 1971.

KAPIKIAN, A. Z.; CONANT, R. M.; HAMPARIAN, V. V. Rhinoviruses, a numbering system. **Nature**. v. 213, n. 5078, p. 761-763, 1967.

KARAYIANNIS, P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. **Hepatology International**, v. 11, n. 6, p. 500-508, nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC.

KASPER, D. L. *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 19ª ed. v. 1. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KERR, S. F. Palaearctic origin of Leishmania. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 95, n.1, p. 75-80. 2000.

KIKUTI, M. *et al.* Evaluation of two commercially available chikungunya virus IgM enzyme-linked immunoassays (ELISA) in a setting of concomitant transmission of chikungunya, dengue and Zika viroses. **International Journal of Infectious Diseases,** n. 91, p. 38–43. 2020

KILKENNY, M; MARKS, R. The descriptive epidemiology of warts in the community. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 37, n.2, p. 80-86. Mai. 1996.

KIM, C. W.; CHANG, K. M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. The Korean Association for the Study of the Liver. **Clinical And Molecular Hepatology**. v. 19, n. 1, p. 17 – 25. 2013.

KHUROO, M. S. Ascariasis. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 25, n. 3, p. 553-577, set. 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863040/>. Acesso em 28 jul. 2021.

KLEINERT, R. D. V. *et al.* Yellow Fever: Integrating Current Knowledge with Technological Innovations to Identify Strategies for Controlling a Re-Emerging Virus. **Viruses**, v. 11, n. 1, p. 960, Out. 2019. Disponível em: https://www.mdpi.com/1999-4915/11/10/960. Acesso em: 18 de junho de 2021.

KJAER, S. K. *et al.* Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 19, p. 1478-1488, Out. 2010.

KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 516-527, 2020.

KRAUER, F. *et al*. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: Systematic Review. **PLOS Medicine**, v. 14, n. 1, Jan. 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207634/. Acesso em: 06 abr. 2021.

KRIEGER, J. N. *et al.* Acute Escherichia coli prostatitis in previously healthy young men: bacterial virulence factors, antimicrobial resistance, and clinical outcomes. **Urology**. v. 77. p. 1420, 2011.

KRIEGER, J.N.; ROSS, S. O.; SIMONSEN, J. M. Urinary tract infections in healthy university students. **J Urol**; v. 149, 1046p. 1993.

KROW-LUCAL, E. R.; BIGGERSTAFF, B. J.; STAPLES, J. E. Estimated incubation period for Zika virus disease. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 5, p. 841-5, mai. 2017.

KUAN, G. *et al.* Seroprevalence of Anti-Chikungunya Virus Antibodies in Children and Adults in Managua, Nicaragua, After the First Chikungunya Epidemic, 2014-2015. **PLoS Neglected Tropical Disease** v. 10, n. 6, p. e0004773. Jun. 2016.

KUMAR, C. J. *et al.* The socioeconomic impact of the chikungunya viral epidemic in India. **Open Medicine** v. 1, n.2, p. 150–152. out. 2007.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2010.

KWON-CHUNG, K. J.. The Case for Adopting the “Species Complex” Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. Msphere. **American Society For Microbiology**. Jan-Feb;2(1). DOI: 10.1128/msphere.00357-16. 2017.

KWON-CHUNG, K. J. *et al.* Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* and *C. bacillisporus* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetiadae). **Taxon**. v. 51. p. 804. 2002.

LAM, T. T. *et al*. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in *Malayan pangolins*. **Nature**. Mar. 2020.

LANCASTER, W. D. *et al.* Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. **Am J Obstet Gynecol,** v. 154, p, 115-119, 1986.

LANINI, S. *et al.* Viral Hepatitis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 33, n. 4, p. 1045-1062. Dez. 2019.

LARRIEU, S. *et al.* Factors associated with persistence of arthralgia among chikungunya virus-infected travellers: Report of 42 French cases. **Journal of Clinical Virology** n.47, p.85–88. Jan. 2010.

LAU, K. A.; WONG, J. J. L. Current trends of HIV recombination worldwide. **Infectious Disease Reports**, v. 5, n. 1S, p. 4, 2013. Disponível em: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/idr/article/view/idr.2013.s1.e4>

LAZERA, M. S. *et al.* **Possible primary ecological**. v. 383. 2000.

LEDRANS, M. *et al.* Outbreak of chikungunya in the French Territories, 2006: lessons learned. **Euro Surveillance**, v. 12, n. 36, p. 3262, Sep. 2007.

LEE, I. K.; LIU, J. W.; YANG, K. D. Clinical and laboratory characteristics and risk factors for fatality in elderly patients with dengue hemorrhagic fever. **Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 2, p. 149-153, 2008.

LEHMAN, D. A.; FARQUHAR, C. **Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission**, 2007.

LEMEY, P. *et al*. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 2003.

LEOPOLD, W. C. M. *et al. Cryptococcus* and Phagocytes: Complex Interactions that Influence Disease Outcome. **Front Microbiol.** v. 7. p.105, 2016.

LEOTTE, J. *et al.* Impact and seasonality of human rhinovirus infection in hospitalized patients for two consecutive years. **J Pediatr** (Rio J). n. 93, p. 294-300, 2017.

LETO, M. M. *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306–317, abr. 2011.

LEVINSON, W. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. McGraw Hill Brasil, 2012.

LI, J. Z. *et al.* Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. **JAMA**, v. 305, n. 13, p. 1327–1335, 2011.

LIANG, T. J. Hepatitis B: the virus and disease. **Hepatology**, v. 49, n. 5, p. 13-21, Abr. 2009.

LIM, W. S. *et al.* BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. **Thorax,** p. 1-55, 2009.

LIMA, J. R. C. *et al*. Interpretação da presença dos anticorpos IgM e IgG nos testes rápidos para dengue: análise da prevalência dos anticorpos da dengue em Fortaleza, no vigésimo ano da epidemia. **Rev. Soc Bras Med Trop**. v.45, n. 2, p. 163-167, 2012.

LIMA, L. M. Teníase e Cisticercose - Taenia spp I Helmintoses I Doenças Infecciosas e Parasitárias do Sistema Digestivo I **Atlas de Parasitologia Clínica e Doenças Infecciosas Associadas ao Sistema Digestivo**. Disponível em: <https://parasitologiaclinica.ufsc.br/index.php/info/conteudo/doencas/helmintoses/teniase/>. Acesso em: 7 jun. 2021.

LIMA, S. T. *et al*. Epidemiologia molecular de cepas de rinovírus humano circulantes na Cidade de Belém, Estado do Pará, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**. v. 7, n. esp, p. 159-165, 2016.

LINHARES, A. *et al.* Dinâmica das Doenças e Parasitárias. Rotaviroses, v. 2, p. 1898–1920, 2005.

LIPSKY, B. A. *et al.* Diagnóstico de bacteriúria em homens: coleta de espécimes e interpretação de culturas. **J Infect Dis**. v. 155. P. 847. 1987.

LIU, B. *et al.* Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)?. **Journal of autoimmunity**, v. 111, 2020.

LIU, C. J.; KAO, J. H. Global Perspective on the Natural History of Chronic Hepatitis B:Role of Hepatitis B Virus Genotypes A to J" – Review. **Semin Liver Dis**., v.33, n.2, p. 97 – 102. May, 2013.

LIU, L. *et al.* Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. **Lancet**, v. 388, p.3027-3035. 2016.

LOCARNINI, S. *et al.* Possible origins and evolution of the hepatitis B virus (HBV). **Seminars in Cancer Biology**, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 561-575. Dez. 2013.

LONG, B.; LONG, D.; KOYFMAN, A. Emergency medicine evaluation of community-acquired pneumonia: history, examination, imaging and laboratory assessment, and risk scores. **The Journal of emergency medicine**, v. 53, n. 5, p. 642-652, 2017.

LOPES, N.; LINHARES, R.; NOZAWA, C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Rev pan-amaz. saúde**, Ananindeua, v. 5, p. 55-64. Set. 2014. Disponível em:

LOPES-PAULO, F. O uso do imiquimod no tratamento de lesões anais induzidas por HPV. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 25, n.3, p. 269-271. Jun. 2005.

LOS ALAMOS NATIONAL LABORATORY. **HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs)**. 2021. Disponível em: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>. Acesso em: 24 mai. 2021.

LOVATO, A. F. C.; MARIONI, G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Am J Otolaryngol**, n. January, p. 19–21, 2020:102474.

LU, R. *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet.** 2020 v. 395, n. 10224, p. 565-574.

LUDVIGSSON, J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. **Acta Paediatrica**. v. 109. n. 6, p.1088-1095. 2020.

LUTZ, A. Uma micose pseudococcídica localizada na boca é observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hifoblastomicoses americanas. **Brasil Med**, v. 13, p. 121-24, 1908.

LUZ, P. M. *et al.* The cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women at high risk of HIV infection in Brazil. **Journal of the International AIDS Society**, 2018.

LYRA, M. R. *et al.* Clinical and epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis with genital involvement. **An. Bras. Dermatol**., v. 95, n. 5, p. 641-644. 2020.

MA, L.; CISSÉ, O. H.; KOVACS, J. A. A molecular window into the biology and epidemiology of *Pneumocystis spp*. **Clinical microbiology reviews**, v. 31, n. 3, 2018.

MACHADO, A. B. M. **Neuroanatomia funcional**. 3 ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2013.

MACEDO, P. M. *et al.* Acute juvenile Paracoccidioidomycosis: A 9-year cohort study in the endemic area of Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 3, p. 1- 11, 201.

MACIEL, E. L. N. *et al*. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. **J. Bras. Pneumol.**, v. 36, n. 2, p. 232-238, 2010.

MACKENSIE, J. S. *et al.* Emerging Viral Diseases of Southeast Asia and the Western Pacific. **Emerging Infectious Diseases**, v. 7, n. 3, p. 497-504, 2001.

MADARIAGA, M.; TICONA, E.; RESURRECION, C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. **Brazilian jornal of infectious disease**.v. 20, n. 1, p.91–98. Dez. 2015.

MAGALHÃES, T. *et al*. Follow-Up Household Serosurvey in Northeast Brazil for Zika Virus: Sexual Contacts of Index Patients Have the Highest Risk for Seropositivity. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 223, p. 673-685, fev. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888023/. Acesso em: 04 abr. 2021.

MALDARELLI, F. HIV drug resistance. In: ZEICHNER, S. L.; READ, J. S. **Handbook of Pediatric HIV Care,** Second Edition. [s.l.] Cambridge University Press, 2005.

MARCHESE, V. *et al*. Infecção por *Strongyloides* manifestada durante a terapia imunossupressora para pneumonia por SARS-CoV-2. **Infecção**, v. 49, n. 3, p. 539-542, 2021.

MARCHI, J. *et al.* **The Use of Simple Laboratory Parameters in the Differential Diagnosis of Acute-Phase Zika and Dengue Viruses**. Intervirology, v. 62, n. 2, p. 51-56, jul. 2019.

MARCOS, Y.; PHELPS, B. R.; BACHMAN, G. Community strategies that improve care and retention along the prevention of mother-to-child transmission of HIV cascade: A review. **J Int AIDS Soc**, v. 15, n. 2, 2012.

MARQUES, S. A. Paracoccidioidomycosis. **Clinics in Dermatology**, v. 30, n. 6, p. 610-5, nov-dez, 2012.

MARQUES, S. A. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment updating. **Anais Brasileiros de Dermatologia,** v. 88, n. 5, p. 700–711. Out. 2013.

MARTINEZ, R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 1, p. 1. Jan. 2017.

MARTIN-LOECHES, I. A. B; TORRES, A. New guidelines for severe community-acquired pneumonia. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**. v. 27, n.3, p. 210-215. May. 2021.

MARTINS, G. R.; TAKO, K. V. Neurocisticercose: uma revisão bibliográfica. **Revista Uningá**, v. 16, n. 1, jun. 2008. Disponível em: <http://34.233.57.254/index.php/uninga/article/view/681>. Acesso em: 26 jul. 2021.

MARTINS, M. A. *et al*. Clínica Médica. 2. ed. amp. e rev. Barueri: **Manole**, v. 7. 2016.

MARTINS, R. H. G. *et al.* Papilomatose laríngea: análise morfológica pela microscopia de luz e eletrônica do HPV-6. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia,** v. 74, n.4, p. 539–543. Ago. 2008.

MARTINS, R. *et al.* Serological follow-up of patients with paracoccidioidomycosis treated with itraconazole using Dot-blot, ELISA and western-blot. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo,** v. 39, p. 261–269, São Paulo. Set. 1997.

MAYBERRY, J.; LEE, W. M. The Revolution in Treatment of Hepatitis C. **Med Clin N Am** v. 103, p. 43–55. 2019.

MCGWIRE, B. S.; SATOSKAR, A. R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. **QJM**, v. 107, n. 1, p. 7-14. 2014.

MCGWIRE, B. S.; SATOSKAR, A. R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. **QJM**, v. 107, n. 1, p. 7-14. 2014.

MCINTYRE, J. A.; GRAY, G. E. Preventing mother-to-child transmission of HIV. In: **HIV Prevention**. [s.l: s.n.].

MCNICHOLL, I. R.; MCNICHOLL, J. J. Neuraminidase inhibitors: Zanamivir and oseltamivir. **Ann Pharmacother.** n.35, p. 57-70. 2001.

MELHUISH, A.; LEWTHWAITE, P. **Natural history of HIV and AIDS**, 2018.

MELLO, W. A. O papel do diagnóstico laboratorial da influenza. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 1, n. 1, p. 191-193, mar. 2010. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232010000100027&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 03 ago. 2021.

MENDES, R. P. *et al*. Paracoccidioidomycosis: current perspectives from Brazil. **The open microbiology journal**, v. 11, p. 224, 2017.

MESQUITA, D. J. *et al*. Sistema Imunitário – Parte II: Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 50, n. 5, p. 552-580. 2010.

METLAY, J. P. *et al.* Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 7, p. e45–e67, 2019.

METLAY, J. P.; KAPOOR, W. N.; FINE, M. J. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. **JAMA**, v. 278, n. 17, p. 1440–1445, 1997.

MIKULSKA, M. *et al.* Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 24, p. 71-82, jun. 2018.

MINEO, J. R. **Manual ilustrado de práticas laboratoriais em imunologia**. 2016.

MITCHELL, D. H.; SORRELL. T. C. Pancoast's syndrome due to pulmonary infection with Cryptococcus neoformans variety gattii. **Clin Infect Dis.** v. 14 p. 1142. 1992.

MIYAKE, M. A. M. *et al*. Mecanismos Imunológicos da Mucosa das Vias Aéreas Superiores e Fisiopatologia do Anel Linfático de Waldeyer: Conceitos Atuais. **Scielo**, 2003.

MOBERLEY, S. *et al.* Vaccines for preventing pneumococcal infection in lungs during *Streptococcus pneumoniae* infection. **J. Infect. Dis.** 210, 493–503 (2014).

MOCROFT, A. *et al.* Survival of AIDS patients according to type of AIDS-defining event. The AIDS in Europe Study Group. **International Journal of Epidemiology**, 1997.

MODY, L.; JUTHANI-MEHTA, M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. **JAMA**. v. 311. 844p. 2014.

MOLINARO, E. M. **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde**. IOC, ed. 3, 2013.

MOMEN H.; CUPOLILLO E. Speculations on the origin and evolution of the genus Leishmania. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 4, p. 583-588. 2000.

MONTALBANO, C. A. **Vigilância sanitária laboratorial**. Campo Grande: Novoeste, 1 ed. 2021. 50 p.

MOORE A. *et al*. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. **CMAJ**. v. 190, p. E823. 2018.

MORENS, D. M.; FAUCI, A.S. Chikungunya at the door — déjà du all over again?. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 10, p. 885-887, Sept. 2014.

MORETTI, M. L. *et al.* Guidelines In: Cryptococcosis-2008 [consenso Em COX, GARY. Cryptococcus neoformans: Treatment of meningoencephalitis and disseminated infection in HIV seronegative patients. **UpToDate**. 2021 7 p. Disponível em:<https://www.uptodate.com/contents/cryptococcus-neoformans-treatment-of-meningoencephalitis-and-disseminated-infection-in-hiv-seronega-tivepatients?search=criptococose&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3> Acesso em: 23 mai. 2021.

MORAIS, C. G. V. *et al*. The dialogue of the host-parasite relationship: *Leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi* Infection. **BioMed Research International**, v. 2015, n. 324915, p. 1-19. 2015.

MOSCICKI, A. B. *et al.* Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer, **Vaccine,** v. 24, n. 3, p. S42–S51. Ago. 2006.

MULVEY, M. A. Adhesion and entry of uropathogenic Escherichia coli. **Cellular Microbiol**; v. 4, p. 257. 2002.

MURAKAWA, G. J.; KERSCHMANN, R.; BERGER, T. Cutaneous Cryptococcus infection and AIDS. Report of 12 cases and review of the literature. **Arch Dermatol.** v.132 p. 545. 1996.

MURPHY, D. G. *et al.* Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa**. J. Clin. Microbiol**. v. 53, p. 967–972. 2015.

MURPHY, K.; WEAVER, C. **Imunobiologia de Janeway**. Ciência de Garland, 2016.

MURRAY, P. R. *et al*. Manual of clinical microbiology. 8th. Ed. Washington, **DC. ASM**

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika Vírus. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 3, p. 487-524. Jul. 2016.

Na Europa, o zika foi confirmado na Itália, Espanha, Inglaterra e Portugal. **Globo.com.** c2021. Disponível em: http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2016/01/na-europa-zika-foi-confirmado-na-italia-espanha-inglaterra-e-portugal.html. Acesso em: 07 abr. 2021.

NASCIMENTO, C. S. *et al.* Impacts on the epidemiological profile of Dengue amid the COVID-19 Pandemic in Sergipe. **Research, Society and Development**, v. 10, n.5, p. e3610514544, 2021.

NATAL, S. *et al*. Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar. **Bol. Pneumol. Sanit**., Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 65-78, 1999.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020. Disponível em: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Acesso em: 15 jul. 2021.

NAUD, P. *et al.* Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). **Revista HCPA**, v. 20, n.2, p. 138-142. Ago. 2000.

NEUVILLE, S. *et al.* Criptococose cutânea primária: uma entidade clínica distinta. **Clin Infect Dis.** v. 36. p. 337. 2003.

NEVES, D. P. *et al.* Parasitologia humana. 13. ed. São Paulo: **Atheneu**, 2016.

NGUYEN, M. *et al.* Hepatitis B Virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, p. 46-19, 26 fev. 2020.

NIQUINI R. P. *et al.* SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a

NKOGHE, D. *et al.* Clinical forms of chikungunya in Gabon, 2010. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 6, n. 2, p. 1517, 2012.

NOBRE, F.; MION, D. Ambulatory blood pressure monitoring: five decades of more light and less shadows. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 106, p. 528-537, 2016.

NOGUEIRA, M. D. C. Paracoccidioidomicose e blastomicoses: a construção de um fato científico. Casa de Oswaldo Cruz – FIOCRUZ Programa de Pós-Graduação em História das Ciências e da Saúde. p. 192, 2012. Dissertação (Mestrado em História das Ciências e da Saúde) - **Fundação Oswaldo Cruz.** Casa de Oswaldo Cruz, 2012.

NOORBAKHSH, F. *et al.* Zika Virus Infection, Basic and Clinical Aspects: A Review Article. **Iranian journal of public**, v. 48, n. 1, p. 20-31, jan. 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6401583/#B19. Acesso em: 17 mar. 2021.

NOVAIS, F. O. *et al.* Neutrophils and macrophages cooperate in host resistance against *Leishmania braziliensis* infection. **The Journal of Immunology**, v. 183, n. 12, p. 8.088-8.098. 2009.

NOVERR, M. C. *et al.* CNLAC1 is required for extrapulmonary dissemination of Cryptococcus neoformans but not pulmonary persistence. **Infect Immun**. v. 72. p.1693. 2004.

NOWAKOWSKI, T. J. *et al.* Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. **Cell Stem Cell**, v. 18, n. 5, p. 591-6, maio 2016.

NSANZIMANA, S. *et al.* Life expectancy among HIV-positive patients in Rwanda: A retrospective observational cohort study. **The Lancet Global Health**, 2015.

NUCCI, V.; TORCHIA, D.; CAPPUGI, P. Treatment of anogenital condylomata acuminata with topical photodynamic therapy: report of 14 cases and review. **International Journal of Infectious Diseases,** v. 14, n. 3, p. 280-282. Set. 2010.

NDUNG'U, T.; WEISS, R. A. **On HIV diversity**, AIDS, v. 19, n. 26, p. 1255-1260, 2012.

O'BYRNE, P.; MACPHERSON, P. Syphilis. **The BMJ**, 2019. Disponível em:< https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598465/>. Acesso em: 24 abr. 2021

OKEOMA, C. M. Chikungunya Virus Advances in Biology, Pathogenesis, and Treatment. © Springer **International Publishing Switzerland** n. 1, p. 1-202. 2016

OLIVEIRA, E. C. L. *et al*. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n. 6, p. 682-685. 2009.

OLIVEIRA, J. W. A.; PAULA, C. C. BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES: REVISÃO SOBRE OS DESAFIOS E DEMAIS DISCUSSÕES. **Caderno Publicações Univag**, n. 11, 2021

ONG, C. K.; BERNARD, H. U.; VILLA, L. L. Identification of genomic sequences of three novel human papillomavirus. Sequences in cervical smears of amazonian índias. **J Infec Dis**, v. 170, p. 1186-8, 1994.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Atlas Interativo de Leishmaniose nas Américas**: aspectos clínicos e diagnósticos diferenciais. Washington, D.C.: OPAS; 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS); ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Leishmanioses**: Informe Epidemiológico nas Américas. N. 9, dezembro de 2020, Washington, D.C.: OPAS/OMS; 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **COVID-19 Manejo Clínico**. 2021.

ORIEL, J. D. Natural history of genital warts. BRIT **J Vener Diseases**, v. 47, p. 1-13, 1971..

OXFORD IMMUNOTEC . T.SPOT ® TB: Um adjuvante no diagnóstico da infecção por tuberculose. 2013.

PAHAL, P.; RAJASURYA, V.; SHARMA, S. **Typical Bacterial Pneumonia.** Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534295/> Acesso em: 26 jul 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Cases of Chikungunya Fever in the Americas.** Washington: PAHO, 2015.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory 2017 (to week noted).** Washington: PAHO, 2017.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Preparedness and response for introduction in the americas chikungunya virus.** Washington; PAHO, 2011.

PANIAGO, A. M. M. *et al*. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 4, p. 455–459. Jul. 2003.

PEETERS, M.; D'ARC, M.; DELAPORTE, E. **Origin and diversity of human retroviruses**, 2014.

PETERSEN, R.L. et al. **Zika Virus**.N Engl J Med c2016;374:1552-63. Acesso em: 02 de fev. de 2021.

PETERSON, J. *et al.* Uma comparação randomizada e duplo-cega de levofloxacina 750 mg uma vez ao dia por cinco dias com ciprofloxacina 400/500 mg duas vezes ao dia por 10 dias para o tratamento de infecções complicadas do trato urinário e pielonefrite aguda. **Urology**. v. 71, p.17. 2008.

PFUETZENREITER, M. R.; PIRES, F. D. A.; Epidemiologia da teníase/cisticercose por Taenia solium e

Taenia saginata. **Ciência Rural**. 2000, v. 30, n. 3 541-548 p. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782000000300030>. Acesso em: 26 Jul. 2021.

PIALOUX, G. *et al.* Chikungunya, an epidemic arbovirosis. **Lancet Infectious Diseases** n. 7, p. 319–327,May 2007.

PIATAK, M. *et al*. Determination of plasma viral load in HIV-1 infection by quantitative competitive polymerase chain reaction. In: AIDS 1993, **Anais**... [s.l: s.n.]

PIGNATA-VIANA, M. C.; Epidemiologia e fatores de riscos relacionados à intoxicação alimentar causada por *Clostridium botulinum*: uma revisão narrativa. **Clin Biomed Res**. v. 39, n. 2, p.161-170. 2019.

PLOURDE, A.; BLOCH, E. A Literature Review of Zika Virus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 7, p. 1185-1192, Jul. 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918175/. Acesso em: 04 abr. 2021.

PODINOVSKAIA, M.; DESCOTEAUX, A. Leishmania and the macrophage: a multifaceted interaction. **Future Microbiology**, v. 10, n. 1, p. 111-29. 2015.

POHL, M. O. *et al.* SARS-CoV-2 variants reveal features critical for replication in primary human cells. **PLoS biology**, v. 19, n. 3, 2021.

POLACK, F. P. *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. **New England Journal of Medicine**, 2020.

POWERS, A. M. *et al.* Re-emergence of chikungunya and o'nyong-nyong viroses. **Journal of General Virology**, v. 81, n. 2, p. 471–479, Oct. 2000.

PRADO, T. N. **Utilização de redes neurais e regressão logística para a predição de fatores de abandono do tratamento da tuberculose nos municípios prioritários para o controle no Estado do Espírito Santo**. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas), Programa de Pós-Graduação em doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2010.

PRECIADO M. V. *et al.* Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. **World J Gastroenterol.** v. 20, n. 43, p. 15992-16013. Nov. 2014.

PRINCE, A. M. *et al.* Immunologic Distinction between Infectious and Serum Hepatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 282, n. 18, p. 987-991, Abr. 1970.

QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIA, J. B. Leishmaniose Visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de Pediatria.** v. 80, n. 2, p. 141-146. 2004.

QUICKE, K. M. *et al.* Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. **Cell Host & Microbe**, v. 20, n.1, p. 83-90, jul. 2016.

RAFFI, F. *et al.* Persistence and adherence to single-tablet regimens in HIV treatment: A cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2015.

RAIMONDO, G. *et al.* Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection.

Journal of Hepatology, v. 49, n. 4, p. 652-657, Out. 2008.

RATH, S. *et al*. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quim. Nova**, v. 26, n. 4, p. 550-555. 2003.

RAWAL, G.; YADAV, S.; KUMAR, R. Zika virus: An overview. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 5, n.3, Jul./Set. 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290753/. Acesso em: 20 mar. 2021.

READ, J. S. Prevention of mother-to-child transmission of HIV. In: **Handbook of Pediatric HIV Care, Second Edition**. [s.l: s.n.].

REECE, J. B. *et al.* Bacteria and archaea. **In Campbell biology.** San Francisco, CA: Pearson. 10 ed., 2011. 569p.

REIS, L. C. **Caracterização da resposta imune celular em portadores de leishmaniose tegumentar americana antes e após tratamento quimioterápico**. 2007. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2007.

REIS, L. C. *et al*. Mecanismos imunológicos na resposta celular e humoral na leishmaniose tegumentar americana**. Revista de Patologia Tropical**, v. 35, n. 2, p. 103-115. 2006.

RELLO, J.; POP-VICAS, A. Clinical review: Primary influenza viral pneumonia. **Critical Care**. v. 13, n. 6, p. 235. 2009.

RENO, E. *et al*. Prevention of yellow fever in travellers: an update. **Lancet Infect Dis.** May, 2020.

RESTREPO, A.; MCEWEN, J. G.; CASTANEDA, E. The habitat of Paracoccidioides brasiliensis: How far from solving the riddle? Medical Mycology, v. 39, n. 3, p. 233–241, Jun. 2001.

REVILL, P. A. *et al.* The evolution and clinical impact of hepatitis B virus genome diversity. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 10, p. 618-634, Mai. 2020.

REY, L. Bases da Parasitologia Médica. 3. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2010.

REY, L. Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2008. 883 p.

RHODES, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Med**, v. 43, n. 3, p. 304-377, 2017.

RIBEIRO, J. F.; *et al*. INFLUENZA (GRIPE). *In*: DAL MOLIN, R. S. (org.). **Saúde em Foco**: Doenças Emergentes e Reemergentes. 1. ed. Guarujá, SP: Científica Digital, v. 1, cap. 21, p. 245-270. 2020. Disponível em: https://downloads.editoracientifica.org/books/978-65-87196-51-0.pdf. Acesso em: 3 ago. 2021.

RIBEIRO, J. M. Blood-feeding arthropods: live syringes or invertebrate pharmacologists? **Infectious Agents and Disease**, v. 4 n. 3, p. 143-152. 1995.

RIBEIRO, J. M. Role of saliva in blood-feeding by arthropods. **Annu. Rev. Entomol.**, v. 32, p. 463-478.

1987.

RIBEIRO, M. N. **Fatores associados à adesão a diferentes esquemas de tratamento com antimoniato de meglumina em ensaio clínico para leishmaniose cutânea**. 2013. 71 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

RIBEIRO, N. A. S.; TELLES, E. O.; BALIAN, S. C. O Complexo Teníase Humana-Cisticercose: ainda um sério problema de saúde pública. **Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP**. 2012, v. 10, n. 1, p. 20–25, São Paulo. Disponível em: <http://www.abcs.org.br/portal/mun_car/medico/artigos/4.pdf> . Acesso em 19 Jun. 2021.

RIBEIRO-GOMES, F. L. *et al*. Macrophage interactions with neutrophils regulate *Leishmania major* infection. **The Journal of Immunology**, v. 172, n. 7, p. 4.454-4.462. 2004.

RITTER, J. M. *et al.* **RANG & DALE Farmacologia**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

ROBBIANI, D. F. *et al*. Risk of Zika microcephaly correlates with features of maternal antibodies. **Journal of Experimental Medicine**, v. 216, n. 10, p. 2302-15, out. 2019.

ROBERTS, J. A. Bacterial adhesion and urinary tract infection. **South Med J**.; v. 80, p. 347. 1987.

ROBERTS, K. B. Subcomitê de Infecção do Trato Urinário, Comitê Diretor de Melhoria e Gestão da Qualidade, Infecção do trato urinário: diretriz de prática clínica para o diagnóstico e tratamento da ITU inicial em bebês febris e crianças de 2 a 24 meses. **Pediatrics.** v.128, p. 595. 2011.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. Clinical features. **Transaction of the Royal Society Tropical Medicine & Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 28–32, Jan. 1953.

RODRIGUES, B. F. *et al*. VÍRUS INFLUENZA E O ORGANISMO HUMANO. Revista APS, Juiz de Fora, v.10, n.2, p. 210-216, jul./dez. 2007. Disponível em: https://www.ufjf.br/nates/files/2009/12/13virus.pdf. Acesso em: 03 ago. 2021.

RODRIGUES, N. F. *et al*. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. **PLOS Currents Outbreaks** n.1, p. 1-8. Fev. 2016.

ROKUHARA, A. *et al.* Hepatitis B virus core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic genotype B and C hepatitis B virus infection. **Journal of Gastroenterology And Hepatology**, v. 20, n. 11, p. 1726-1730. Nov. 2005.

ROMANI, B.; ALLAHBAKHSHI, E. **Underlying mechanisms of HIV-1 latency**, 2017.

ROMÃO, R. P. T. *et al*. Leishmaniose: resposta imune e mecanismos antioxidante de escape. **Revista de Pesquisa e Extensão em Saúde**, v. 3, n. 1, p. 1-10. 2007.

ROSS, R. W. The Newala epidemic: III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. **The Journal of Hygiene,** v. 54, n. 1, p. 177-191/Jan. 1956

ROSSMAN, M. D.; MACGREGOR, R**. Introduction and brief history**. 1 ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995.

ROUDOT-THORAVAL, F. Epidemiology of hepatitis C virus infection – Review. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**. 2021.

ROUSSEAU, C. M. *et al.* Longitudinal Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA in Breast Milk and of Its Relationship to Infant Infection and Maternal Disease. **The Journal of Infectious Diseases**, 2003.

RUSSOMANO, F. *et al.* Tratamento da infecção subclínica pelo papilomavirus humano (HPV) no colo uterino: consenso e controvérsias. **Jornal Brasileiro de DST**, v. 6, p. 27-36. 1998.

RUUSKANEN, O. *et al.* Viral pneumonia. **Lancet,** v. 377, p.1264-1275, 2011.

RYBICKA, M.; BIELAWSKI, K. P. Recent Advances in Understanding, Diagnosing, and Treating Hepatitis B Virus Infection. **Microorganisms**, v. 8, n. 9, p. 1416, Set. 2020.

SABIN, C. A.; LUNDGREN, J. D. The natural history of HIV infection. **Current Opinion in HIV and AIDS**, p. 1, 2013. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01222929-900000000-99677>

SALO, W. L. et al. Identification of Mycobacterium tuberculosis DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. **Proc. Natl. Acad. Sci**. USA, v. 91, n. 6, p. 2091–2094, 1994.

SALOMÃO, R. Infectologia: bases clínicas e tratamento. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2017.

SAN-BLAS, G.; NINO-VEGA, G. Paracoccidioides brasiliensis: virulence and host response. In: Cihlar RL, Calderone RA, eds. Fungal Pathogenesis: Principles and Clinical Applications. New York: **Marcel Dekker**, p. 205–226. 2001.

SAN-BLAS, G.; SAN-BLAS, F. Biochemistry of Paracoccidioides brasiliensis dimorphism. In: Franco M, Lacaz CS, RestrepoMoreno A, Del Negro A, eds. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton, Florida, USA: **CRC Press**, p. 49–66. 1994.

SANTIAGO, A. S.; ROCHA, S. S.; GUIMARÃES, E. T. Tratamento da leishmaniose, limitações da terapêutica atual e a necessidade de novas alternativas: uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. 1-11. 2021.

SANTOS, A K. C. *et al*. FARMACOTERAPIA E CUIDADOS FARMACÊUTICOS DA GRIPE E RESFRIADO. **Journalof Biology & Pharmacyand Agricultural Management**, [*s. l.*], 2020.

SANTOS, A. F.; SOARES, M. A. HIV Genetic Diversity and Drug Resistance. **Viruses**, v. 2, n. 2, p. 503–531, 2010.

SANTOS, D. N. **Resistência "KNOCKDOWN" em mosquitos *Aedes aegypti* no brasil e suas implicações no controle da dengue.** Monografia (Licenciatura em Ciências Biológicas) Departamento de Ciências da Natureza, Matemática e Educação. Universidade Federal de São Carlos. Araras. p. 36. 2021.

SANTOS, F. J. *et al*. Perfil hematológico e sorológico dos pacientes suspeitos de dengue atendidos no centro de saúde escola Germano Sinval Faria- ENSP/ FIOCRUZ durante a epidemia de 2008 no Rio de Janeiro. **RBAC**, v. 4 n. 2, p. 89-92. 2011.

SANTOS, J. S.; BECK, S.T. A coinfecção tuberculose e HIV: um importante desafio - artigo de revisão. **Rev. Bras. de Análises Clínicas**, v. 41, n. 3, p. 209-215, 2009.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. Introdução à virologia humana. 2ed. – Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2008.

SANTOS, W. V. **Avaliação de metaloproteinases de matriz em fígado de cães naturalmente infectados com *Leishmania infantum***. 2020. 70 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2020.

SATTERWHITE, C. L. *et al*. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. **Sexually Transmitted Diseases,** v. 40, n. 4, p. 187-193, 2013.

SAVACOOL, J. W. Philadelphia and the white plague. **Trans Stud Coll Physicians Phila.,** v. 8, n. 3, p. 147–181, 1986.

SCAIN, G. Prevalência de Cryptococcus neoformans em fezes de pombos (Columba livia) nas praças públicas da cidade de Lages, Santa Catarina. **Monografia pós-graduação lato sensu**, 2011.

SCHACKER, T. W. et al. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. **Annals of Internal Medicine**, 1998.

SCHAEFER, T. J.; WOLFORD, R. W. Zika Vírus. **StatPearls**, Nov. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430981/#_NBK430981_pubdet_. Acesso em: 20 mar. 2021.

SCHAFER, A. I.; GOLDMAN, L. Goldman Cecil Medicina. 24ª ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, v. 1. 2014.

SCHAFER, A. I; GOLDMAN, L. Goldman Cecil Medicina. 24. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2014. v. 1

SCHAWARTZMANN, P. V. *et al*. Pneumonia comunitária e pneumonia hospitalar em adultos. **Medicina** (Ribeirão Preto), v. 43, n. 3, p. 238–248, 2010.

SCHEINFELD, N. Update on the treatment of genital warts. **Dermatology Online Journal**. v. 19, n. 6. Jun. 2013.

SCHETT, G. STICHERLING, M.; NEURATH, M. F. COVID-19: risk for cytokine targeting inchronic inflammatory diseases? **Natural Review Immunology**, 2020.

SCHILLER, J. T.; LOWY, D. R.; MARKOWITZ, L. E. Human papillomavirus vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P. A. (Orgs). **Vaccines**. Elsevier Saunders, 2013, p. 234-256 **skin.** 10 ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2008.

SCHNADOWER, D. *et al*. Tratamento ambulatorial de bebês febris com infecções do trato urinário. **Pediatr Emerg Care**. v.30. p. 591. 2014.

SCHOLES D. *et al*. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. **Ann Intern Med.** v. 142, p 20. 2005.

SCHONS, A. M. *et al*. Resfriado comum: estudo utilizando como instrumento a interdisciplinaridade. **Scielo**, [*s. l.*], 2019.

SCHÜLE, S. A. *et al*. Ascaris lumbricoides Infection and Its Relation to Environmental Factors in the Mbeya Region of Tanzania, a Cross-Sectional, Population-Based Study. Plos One, Tulane, v. 9, n. 3, p. 212-222, 18 mar. 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092032>. Acesso em: 28 jun. 2021.

SCOPEL, G.; DARONCO, A. Lesões esplênicas focais como indicador de Leishmaniose Visceral: uma revisão de literatura. **Fag Journal Of Health**, v. 3, n. 1, p. 72-78. 2021.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO. Manual de Boas Práticas de manipulação de Alimentos. 2012.

SEVERO, C, *et al.* Capítulo 3: Criptococose pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Vol. 35, n.11, p. 1136-1144. 2009.

SHAH, S. N. *et al*. Does this child have pneumonia?: the rational clinical examination systematic review. **JAMA,** v. 318, p. 462-71, 2017.

SHAIKH N. *et al*. Preditores de resistência antimicrobiana entre patógenos que causam infecção do trato urinário em crianças. **J Pediatr.** v.171, p.116. 2016.

SHARPTON, T. J. *et al.* Mechanisms of intron gain and loss in Cryptococcus. **Genome Biol**. v. 9. p. R24. 2008.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al.* Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 50, n. 5, p. 715-740, set-out. 2017.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al.* II consenso brasileiro em paracoccidioidomicose-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, 2018.

SHOPE, R. E. Influenza: history, epidemiology and speculation. **Public Health Rep.** v.73, n. 2, v. 165-79. Feb. 1958.

SILVA, A. C. *et al.* Febre Amarela: yellow fever. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 1, p. 25-28, Nov. 2018. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/07/RBAC-vol-51-no-1-2019-ref-731.pdf. Acesso em: 14 de junho de 2021.

SILVA, C. C. *et al*. Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento: uma revisão narrativa. **REAS**. v. 13, n. 3, p. 1-8. 2021.

SILVA, E. J. *et al.* Considerações relacionadas ao diagnóstico e tratamento do papilomavírus humano (HPV) em cavidade oral. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 28, n.2, p. 117-125. Mai. 2016.

SILVA, N. I. O. *et al*. Recent sylvatic yellow fever virus transmission in Brazil: the news from an old disease. **Virology Journal**, [*s. l.*], v. 17, n. 1, p. 9, Dec. 2020. Disponível em: https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-019-1277-7. Acesso em: 14 de junho de 2021.

SILVA, N. *et al.* **Manual de métodos de análise microbiológica de alimentos**. 3. ed. São Paulo: Livraria Varela, 2007.

SILVA, T. L. **Manipulação da fisiologia digestiva de Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae)**: efeito da Galactosamina na atividade tripsinolítica intestinal do principal vetor de *Leishmania infantum* nas Américas. 2015. 62 f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) - Departamento de Parasitologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

SIMON, F. *et al.* French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). **Médecine et maladies infectieuses** n. 45, p. 243–263. 2015.

SIMON, F.; SAVINI, H.; PAROLA, P. Chikungunya: A Paradigm of Emergence and Globalization of Vector-Borne Diseases. **Med Clin N Am** n.92, p.1323–1343. 2008.

SIMON, L. V. *et al.* Yellow Fever. **NCBI Bookshelf**. StatPearls. jan, 2021

SISSOKO, D. *et al.*
Seroprevalence and risk factors of chikungunya virus infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: a population-based survey. **PLoS One**. v. 26, n. 3, p. 8, Aug. 2008.

SIU, R. *et al*. Acute Zika infection with concurrent onset of Guillain-Barré syndrome. **Neurology**, v. 7, n. 2, p. 220. Jun. 2016.

SLAGLE, B. L.; BOUCHARD, M. J. Hepatitis B Virus X and Regulation of Viral Gene Expression. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, v. 6, n. 3, p. 021402, Jan. 2016.

SMYTH, R. P.; DAVENPORT, M. P.; MAK, J. The origin of genetic diversity in HIV-1. **Virus Research**, v. 169, n. 2, p. 415–429, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2012.06.015>

SOARES, E. A. Mortality from cryptococcosis in Brazil (2000 to 2012). Rio de Janeiro, 2015. 97 p. Tese (epidemiologia em saúde pública) - **Fundação Oswaldo Cruz,** Rio de Janeiro, 2015.

Sobre o Método Wolbachia. **WORLD MOSQUITO PROGRAM**. c2021. Disponível em: <https://www.worldmosquitoprogram.org/brasil/sobre-o-metodo-wolbachia> Acesso em: 22 jul. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **Febre Amarela: informativo para profissionais de saúde**. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/sbi-famarela-saude.pdf. Acesso em: 18 de junho de 2021.

SOHEILI, M. *et al*. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**, v. 35, p. 65, 2021.

SOKKA, T. Assessment of pain in rheumatic diseases. **Clin Exp Rheumatol** v. 23, n. 39, p. S77-S84. Out, 2005.

SONG, B. *et al*. Zika Virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 308, p. 50-64, jul. 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285789/. Acesso em: 03 abr. 2021.

SONG, J. E.; KIM, D. Y. Diagnosis of hepatitis B. **Annals of Translational Medicine**, v. 4, n. 18, p. 338-338, Set. 2016.

STAIKOWSKY, F. et al. Prospective Study of Chikungunya Virus Acute Infection in the Island of La

Réunion during the 2005–2006 Outbreak. **PLoS ONE** v4, n.10, p e7603. Oct. 2009.

STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. **Parasites Vectors**, v. 10, n. 82, p. 1-10. 2017.

STRAND, A.; RYLANDER, E. Human papillomavirus. Subclinical and atypical manifestations. **Dermatologic Clinics**, v. 16, n. 4, p. 817–822. Out. 1998.

STRAUSS, M. J. *et al*. "Crystaline" vírus-like particles form skin papillomas characterized by intramuscular inclusion bodies. **Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine,** v. 72., p. 46-52, 1949.

SUH, A. *et al.* O. The genome of a Mesozoic paleovirus reveals the evolution of hepatitis B viruses. **Nature Communications**, v. 4, n. 1, p. 1-7, Abr. 2013.

SUTHAR, A. B. *et al.* **Programmatic implications of acute and early HIV infection**, 2015.

TACCHINI-COTTIER, F. *et al*. An Immunomodulatory Function for Neutrophils During the Induction of a CD41 Th2 Response in BALB/c Mice Infected with *Leishmania major*. **The J. of Immunology**, v. 165, n. 5: p. 2.628-2.636. 2000.

TAMBYAH P. A.; MAKI, D. G. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. **Arch Intern Med**. v. 160, 678p. 2000.

TAN, M. *et al.* Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 6, n. 2, p. 106-119, Fev. 2021.

TANG, H. *et al.* Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell Stem Cell**, v. 18, n. 5, p. 587-90, maio 2016.

TANRIOVER, M. D. *et al*. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. **The Lancet**. 2021.

TARANTOLA, A.; ABITEBOUL, D.; RACHLINE, A. **Infection risks following accidental exposure to blood or body fluids in health care workers: A review of pathogens transmitted in published cases**, 2006.

TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

TEICH, V.; ARINELLI, R.; FAHHAN, L. Aedes aegypti e sociedade: O impacto econômico das arboviroses no Brasil. **J bras. Econ. saúde**, São Paulo, v. 9, p. 267-276. 2018. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/883013/doi-1021115_Jbesv9n3p267-76. Acesso em: 06 abr. 2021.

TEIXEIRA, A. B. *et al.* **Meningite bacteriana: uma atualização.** v. 50, n. 4, 2018.

TEIXEIRA, M. G; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue**. Informe Epidemiológico do SUS**, v. 8, n. 4, p. 5-33, jun. 1999.

TEIXEIRA, M. M. *et al.* Paracoccidioides lutzii sp. nov.: biological and clinical implications. **Medical Mycology**, v. 52, n. 1, p. 19-28. Jan. 2014.

TELES, F. R. R.; MARTINS, M. L. Laboratorial diagnosis of paracoccidioidomycosis and new insights for the future of fungal diagnosis. **Talanta**, v. 85, n. 5, p. 2254-2264. Out. 2011.

THIBERVILLE, S. D. *et al.* Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. **Antiviral Research** v. 99 p. 345–370, Jun 2013.

TILOCCA, B. *et al.* Computational immune proteomics approach to target COVID-19. **Journal of Proteome Research**, v. 19, n. 11, p. 4233-4241, 2020.

TIMERMAN, A.; NUNES, E.; LUZ, K. Dengue no Brasil: Doença urbana. 1ª Ed. São Paulo: **Limay Editora**, v. 1, 2012. 182 p. p.11-37. Disponível em: https://www.medlink.com.br/sites/default/files/artigos/dengue/livro-dengue-nobrasil.pdf. Acesso em: 07 mar 2020.

TORRES-GUERRERO, E. *et al*. Leishmaniasis: a review. **F1000Research**, vol. 6, n. 750, p. 1-15. 2017.

TRABULSI, L. B.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 5 ed. **Atheneu**, 2009.

TRAN, L. *et al*. Role of cytokines produced by T helper immunomodulators in dengue pathogenesis: a systematic review and meta-analysis. **Acta tropic**, 2021.

TROEGER, C. E. *et al.* Quantifying risks and interventions that have affected the burden of lower respiratory infections among children younger than 5 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 60–79, jan. 2020.

TROEGER, C. E. *et al.* Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 11, p. 1191–1210, nov. 2018.

TSUKIYAMA-KOHARA, K.; KOHARA, K. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes – Review **M. Int. J. Mol. Sci**. v. 19, n. 23. 2018.

TULLU, M. S. Oseltamivir. **Journal of postgraduate medicine**. v. 55, n. 3, p 225-230. 2009.

UEHARA, P. M. *et al*. Envolvimento hepático em pacientes com dengue hemorrágica: manifestação rara? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 6, p. 544-547. 2006.

UJVARI, S. C. Pandemias: A humanidade em risco. São Paulo: **Contexto**, 2011.

UNAIDS (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS). Global AIDS Update 2018 Miles To Go: Closing Gaps Breaking Barriers Righting Injustices. **Unaids**, 2018.

UNAIDS. **Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet | UNAIDS**, 2020.

UNAIDS. **GLOBAL HIV STATISTICS**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2020.

MATTOS, M. S. **Abordagem e Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana na Atenção Básica**. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Núcleo de Telessaúde Santa Catarina. 2 ed. Florianópolis, 2017.

URBAN, S. *et al*. The replication cycle of hepatitis B virus. **Journal Of Hepatology**, v. 52, n. 2, p. 282-284, Fev. 2010.

VASCONCELOS, J. M. *et al*. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. de Análises Clínicas**, v. 50, n. 3, p. 221-227. 2018.

VELASCO, I. T. *et al*. Medicina de emergência: abordagem prática, 14. ed., rev., atual. e ampl. - Barueri [SP]: **Manole**, 2020.

VELOCIDADE, B; DUNT, D. Diferenças clínicas e de hospedeiro entre infecções com as duas variedades de Cryptococcus neoformans. **Clin Infect Dis**. v. 21. p. 28. 1995.

VERGUEIRO, M. V. B. Epidemiologia molecular de cepas de rinovírus humano (HRV) detectadas na cidade de Belém, Pará, Brasil, 2015. **Ananindeua**, 2017.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia.** Quarta Edição. Rio de Janeiro: Atheneu; 2010.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R.; **VERONESI-FOCACCIA Tratado de Infectologia**. 6ª ed. 2 v. São Paulo: Atheneu, 2020.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R.; **VERONESI-FOCACCIA Tratado de Infectologia**. 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

VIDAL, J. E.; DAVID, R. BOULWARE. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of hiv care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality; st. **Med. Trop.** São Paulo 57 (Suppl. 19) v. 38-45, September, 2015.

VOYSEY, M. *et al*. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **The Lancet**, v. 397, n. 10269, p. 99-111, 2021.

WAWER, M. J. *et al.* Rates of HIV-1 Transmission per Coital Act, by Stage of HIV-1 Infection, in Rakai, Uganda. **The Journal of Infectious Diseases**, 2005.

WEAVER S.C. Arrival of Chikungunya Virus in the New World: Prospects for Spread and Impact on Public Health. **PLoS Neglected Tropical Disease** v.8, n. 6, p. e2921, Jun. 2014.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. **New England journal of medicine** v. 372, n.13, p.1231-1239. 2015.

WEINER, L. M. *et al*. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. **Infect Control Hosp Epidemiol**. v. 37. p. 1288. 2016

WELTE, T.; TORRES, A.; NATHWANI, D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. **Thorax**, v. 67, n. 1, p. 71–79, jan. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Pneumonia**. Switzerland, 17 Jun. 2019. Disponível em: <https: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> Acesso em: 26 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global action plan for prevention and control of pneumonia. 2009. Disponível em: <https://apps.WORLD HEALTH ORGANIZATION.int/iris/bitstream/handle/10665/70101/WHO_FCH_CAH_NCH_09.04_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> . Acesso em: 26 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus**. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241505840/en/>. Acesso em: 6 ago. 2021.

WIDMER, M. *et al.* Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy**. Cochrane Database Syst Rev.**; v. 7, p. CD000491. 2011

WIERSINGA, W. J. *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WILLIAM E.; DELANEY I. V. Molecular virology of chronic hepatitis B and C: Parallels, contrasts and impact on drug development and treatment outcome. **Antiviral Research** v. 99, p. 34–48. 2013.

WILSON, M. L.; GAIDO L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. **Clin Infect Dis**. v. 38. 1150p. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Leishmaniasis.** *c*2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 31 mar. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected.** Interim guidance. Jan. 2020.a Disponível em:<https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected> Acesso em: 23 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).. **Consensus meeting report: development of a target product profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease.** World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).. **Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Online annexes.** World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).. **COVID-19 Weekly Epidemiological Update 35. p. 1–3**, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf>. Acesso em: 26 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva, Switzerland: WHO Press: 2009. Disponível em: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global yellow fever update, 2019**. Weekly epidemiological record, v. 95, n. 34, p. 393-408, aug. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-333915>. Acesso em: 15 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (Syphilis). Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384904/>. Acesso em: 25 abr. 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever**. Geneve: WHO, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines on the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. **Geneva: World Health Organization**. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 AGO. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 - recommendations. Vaccine.** v 37, n. 2, p223–5. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management.** World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Operational considerations for case management of COVID-19 in health facility and community. Geneva: **World Health Organization**. 2020b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The Janssen Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine: What you need to know, 29 mar 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> Acesso em: 04 Ago. 2021.

WU, A. *et al.* Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. **Cell Host and Microbe**, v. 27, n. 3, p. 325–328, 11 mar. 2020.

XAVIER, A. R. *et al.* Yellow fever: laboratorial diagnosis and clinical manifestations. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 5, 2018.

XU, X. *et al*. Diseases caused by viruses - In: ELDER D. E.;

YAO, X. H. *et al.* A Pathological Report of Three COVID-19 Cases by Minimal Invasive Autopsies. **Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi**. v. 49, n.5, p.411-417. 2020.

YARCHOAN, R. *et al*. Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of htlv-III/lav replication, to patients with aids or aids-related complex. **The Lancet**, 1986.

YELLOW fever. **World Health Organization,** 2019. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>. Acesso em: 15 jun. 2021.

YUEN, K. S. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. **Cell Biosci**. v. 10, n. 40, 2020.

ZAMBON M. Influenza and other emerging respiratory viruses. **Medicine**. v. 42, n. 1, p. 45-51. Jan. 2014.

ZENG, H. et al. Direct-acting Antiviral in the Treatment of Chronic Hepatitis C: Bonuses and Challenges. **International Journal of Medical Sciences.** v. 17, n. 7. p. 892-902. 2020.

ZERO, R. C.; RODRIGUES, J. O. *Salmonella:* riscos, transmissão e controle na cadeia de produção suína - revisão da literatura. **Nucleus Animalium**, v.9, n.1, 2017.

ZOULIM, F.; SAPUTELLI, J.; SEEGER, C. Woodchuck hepatitis virus X protein is required for viral infection in vivo. **Journal of Virology**, v. 68, n. 3, p. 2026-2030, 1994.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 5, p. 342–350, 2002.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute,** v. 92, n. 9, p. 690–8, 2000.

SOBRE OS AUTORES

CAMILA AMATO MONTALBANO: Doutoranda e mestra em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Pós-graduada em Análises clínicas, Pós-graduada em Gestão de Saúde e Administração Hospitalar e bacharel em Farmácia Bioquímica. Atua como docente no curso de graduação em medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul e no curso de graduação em medicina da Universidade UNIDERP- Anhaguera.

WANESSA DA SILVA PERES BEZERRA: Doutoranda e mestra em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Bacharel em Enfermagem pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul com período Sanduíche pelo Programa Ciências sem Fronteiras na University of Arkansas - UofA. Atua como enfermeira na Secretaria de Saúde Municipal de Campo Grande-MS, na Atenção Básica e na Urgência e Emergência.

KAIO MOTA RIBEIRO: Mestrando em Medicina Tropical e Saúde Pública - Imunologia (bolsista CNPq) no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP da Universidade Federal de Goiás (UFG). Biomédico Patologista Clínico e membro da Rede Goiana de Pesquisa em Tuberculose (RGPTB). Faz parte da equipe de pesquisa do Ensaio Clínico randomizado de fase IIb BCG COVID-19 (IPTSP - UFG).

SARAH BRENA APARECIDA ROSA: Doutoranda do programa de Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás (UFG), Mestra em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Faculdade Oswaldo Cruz (FOC) e Bióloga pela Universidade Estadual de Goiás (UEG).

SOBRE OS COAUTORES E COLABORADORES

ADRIANA CARLA GARCIA NEGRI: Autora do capítulo "23 CRIPTOCOCOSE" deste livro. Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Enfermeira técnico-administrativa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

AMANDA MAGON: Autora dos seguintes capítulos deste livro: "9 SÍFILIS" e "18 MENINGITES". Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS). Presidente da liga acadêmica de propedêutica médica da UEMS (LAPROM) e da liga acadêmica de neonatologia e pediatria UEMS (LANPED).

ANA PAULA DA COSTA MARQUES: Autora do capítulo "23 CRIPTOCOCOSE" deste livro. Doutora em ciências da saúde pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), mestra em Biologia Parasitária pela Fiocruz, docente da UFMS nos cursos de Medicina e Ciências Biológicas.

ANDRÉ SARDINHA BONTEMPO: Autor dos seguintes capítulos deste livro: "5 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR" e "6 LEISHMANIOSE VISCERAL". Acadêmico do curso de Medicina Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), membro do grupo de pesquisa em Biomarcadores de Necrose Miocárdica (HU-UMFS) e faz parte da Rede de Apoio ao Diagnóstico de Infecções Fúngicas (RADIF) - CAMGH-UFMS.

AQUILA MARCELLE DIAS FERREIRA: Autora dos seguintes capítulos deste livro: "9 SÍFILIS" e "18 MENINGITES". Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS). Vice-presidente da Liga Acadêmica de Propedêutica Médica do Estado do Mato Grosso do Sul e autora do artigo "Bloqueio peridural no controle da dor crônica".

BÁRBARA HELENA PAES GARGIULO: Autora dos seguintes capítulos deste livro: "19 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO" e "23 CRIPTOCOCOSE". Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Coordenadora da Liga Acadêmica de Pediatria. Estagiária no setor de Urgência e Emergência da Associação Beneficente de Campo Grande - Santa Casa, Brasil.

CAMILA AMATO MONTALBANO: Autora dos seguintes capítulos deste livro: "1 DENGUE", "2 CHIKUNGUNYA", "4 FEBRE AMARELA", "9 SÍFILIS", "12 COVID-19" "13 VÍRUS INFLUENZA", "14 INFECÇÃO PELO RINOVÍRUS", "18 MENINGITES" e "19 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO", "20 INFECÇÕES ALIMENTARES". Revisora geral do livro. Doutoranda e mestra em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Docente no curso de graduação em medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul e no curso de graduação em medicina da Universidade UNIDERP- Anhaguera.

CAMILA MAIARA BARBOSA: Autora do capítulo "4 FEBRE AMARELA" deste livro. Acadêmica do curso de Medicina pela Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul (UEMS). Pesquisadora de educação em saúde em comunidades indígenas urbana de Campo Grande - MS. Atualmente desenvolve

um projeto sobre saúde e direitos sexuais e reprodutivos na população LGBT.

CARLOS ALBERTO BENTO JÚNIOR: Autor dos seguintes capítulos deste livro: "19 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO" e "23 CRIPTOCOCOSE". Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Coordenador de Pesquisa e Extensão do Centro Acadêmico de Medicina Gunter Hans. Bolsista CNPq de iniciação científica.

FELIPE RODRIGUES MARQUES: Autor dos seguintes capítulos deste livro: "5 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR" e "6 LEISHMANIOSE VISCERAL". Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Integrante da Liga Acadêmica de Clínica Médica, da Liga Acadêmica de Medicina do Exercício e do Esporte e da Liga Acadêmica de Trauma e Emergência Médica.

FERNANDA EMANULLY PEREIRA SANTOS: Autora do capítulo "4 FEBRE AMARELA" deste livro. Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS). Membro das ligas acadêmica de Neonatologia e Pediatria (LANPED) e de Otorrinolaringologia (LAORLA) e Vice Presidente do Centro Acadêmico de Medicina Estadual (CAME).

GABRIEL SERRANO RAMIRES KOCH: Autor do capítulo "3 ZIKA" deste livro. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Co-autor na elaboração do capítulo de "Sinais Neurológicos" de livro sobre diversos sinais do corpo humano.

HENRIQUE SABURÓ SHIROMA: Autor do capítulo "16 PARACOCCIDIOIDOMICOSE" deste livro. Graduado em Medicina pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), possui residência médica em Infectologia pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) e mestre em Medicina pela UNESP.

ISABELA DO CARMO MARTINS: Autora do capítulo "13 VÍRUS INFLUENZA" deste livro. Acadêmica do curso de Fisioterapia do Centro Universitário Filadélfia – UniFil.

JOÃO CESAR PEREIRA DA CUNHA: Autor do capítulo "3 ZIKA" deste livro. Acadêmico do curso de medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Co-autor do capítulo "Sinais Neurológicos" de livro sobre diversos sinais do corpo humano. Coordenador de Marketing do Centro Acadêmico Günter Hans.

KAIO MOTA RIBEIRO: Autor dos seguintes capítulos deste livro: "12 COVID-19", "15 TUBERCULOSE" e "17 PNEUMONIAS". Revisor geral do livro. Mestrando em Medicina Tropical e Saúde Pública - Imunologia (bolsista CNPq) no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP da Universidade Federal de Goiás (UFG). Biomédico Patologista Clínico e membro da Rede Goiana de Pesquisa em Tuberculose (RGPTB).

LARISSA TAEMY KAYANO: Autora dos seguintes capítulos deste livro: "8 HPV" e "16

PARACOCCIDIOIDOMICOSE". Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Coordenadora da Liga Acadêmica de Infectologia (LAI) e da Liga Acadêmica de Morfofisiologia Aplicada à Clínica e à Cirurgia (LAMACC).

LEONARDO CARNIELLI ULIANA: Autor do capítulo "4 FEBRE AMARELA" deste livro. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS). Membro da Liga Acadêmica de Neonatologia e Pediatria (LANPED) e de Otorrinolaringologia (LAORLA) e diretor científico da Liga Acadêmica de Propedêutica Médica (LAPROM).

LÍVIA MELO VILLAR: Autora dos seguintes capítulos deste livro: "10 HEPATITE B" e "11 HEPATITE C". Possui Pós Doutorado em Virologia pela Universidade de Sevilha, é doutora e mestra em Biologia Parasitária- Virologia pela Fundação Oswaldo Cruz. Atualmente é Tecnologista em Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz. Chefe do Laboratório de Hepatites Virais (IOC/FIOCRUZ).

LUCIANE ALMEIDA AMADO LEON: Autora dos seguintes capítulos deste livro: "10 HEPATITE B" e "11 HEPATITE C". Possui Pós-doutorado e doutorado em Biologia Parasitária, mestrado em Biologia Celular e Molecular pela FIOCRUZ. Atualmente é pesquisadora em Saúde Pública na Fundação Oswaldo Cruz, chefe substituta do Laboratório de Desenvolvimento Tecnológico em Virologia.

LUIZ ALVES DA SILVA NETO: Autor dos seguintes capítulos deste livro: "5 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR" e "6 LEISHMANIOSE VISCERAL". Possui graduação em medicina pela Universidade Federal da Grande Dourados. Especialista em Infectologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

MATHEUS WILSON SANTOS COELHO: Autor do capítulo "14 INFECÇÃO PELO RINOVÍRUS" deste livro. Acadêmico do curso de Medicina pela Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA). Membro do Núcleo de Pesquisa em Ensino de Fisiologia (NUPEF). Voluntário do projeto de Telemonitoramento COVID-19 HCPA/ Telessaúde RS- UFRGS.

MICHEL VERGNE FELIX SUCUPIRA: Autor dos seguintes capítulos deste livro: "10 HEPATITE B" e "11 HEPATITE C". Doutorando no curso de Medicina Tropical IOC/ Fiocruz e mestre em Biologia Celular e Molecular. Atualmente é analista de inovação do Instituto de Tecnologia para Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) / FIOCRUZ).

PEDRO HENRIQUE CANALE: Autor do capítulo "22 VERMINOSES" deste livro. Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Bolsista CNPq de Iniciação Científica. Vice-presidente fundador da Liga Acadêmica de Infectologia da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul.

RAFAEL LOZANO DE MORAES: Autor do capítulo "22 VERMINOSES" deste livro. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul. Membro da Liga Acadêmica de

Infectologia da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul.

RAFAEL OSTI DE MELO: Autor do capítulo "17 PNEUMONIAS" deste livro. Médico Residente em Medicina de Emergência do Hospital Regional do Mato Grosso do Sul. Biomédico, Especialista em Controle de Infecção em Serviços de Saúde e Mestre em Microbiologia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL).

RIVALDO VENÂNCIO DA CUNHA: Autor do capítulo "2 CHIKUNGUNYA" deste livro. Graduado em Medicina pela Universidade de Caxias do Sul, RS (1982), possui mestrado e doutorado em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz, RJ (1993 e 1997, respectivamente), e pós-doutorado em Medicina Tropical com ênfase no estudo das doenças causadas por vírus pela Fundação Oswaldo Cruz, RJ (2007). Membro dos Grupos Assessores Técnicos para Dengue e para Chikungunya da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

RODRIGO ANDRADE BATISTA: Autor do capítulo "14 INFECÇÃO PELO RINOVÍRUS" deste livro. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Pampa- Unipampa. Membro do Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Doenças Infectocontagiosas (NUPEEDIC).

SARAH BRENA APARECIDA ROSA: Autora dos seguintes capítulos deste livro: "2 CHIKUNGUNYA", "12 COVID-19" e "17 PNEUMONIAS". Revisora geral do livro. Doutoranda em Medicina Tropical e Saúde Pública - Imunologia (bolsista Capes) no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP da Universidade Federal de Goiás (UFG). Mestra em Doenças infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

TAYANA SERPA ORTIZ TANAKA: Autora do capítulo "7 HIV/AIDS" deste livro. Doutoranda e mestra em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Docente nos cursos de nível superior na Faculdade Mato Grosso do Sul e farmacêutica-bioquímica na Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande-MS.

THIAGO KENZO NOBUSA: Autor do capítulo "22 VERMINOSES" deste livro. Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul. Membro da Liga Acadêmica de Infectologia da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul.

UDENILSON NUNES DA SILVA JUNIOR: Autor dos seguintes capítulos deste livro: "5 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR" e "6 LEISHMANIOSE VISCERAL". Acadêmico de medicina na Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Diretor Regional do Centro-Oeste da AEMED-BR. Membro de pesquisa em Carcinogênese experimental.

VINICIUS CARDOSO ROCHA: Autor do capítulo "3 ZIKA" deste livro. Aluno do curso de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Co-autor do capítulo do livro "Semiologia Neurológica" da ABNC e presidente da Liga de Neurologia e Neurocirurgia da UFMS.

VITOR AUGUSTO DO CARMO MARTINS: Autor dos seguintes capítulos deste livro: "13 VÍRUS INFLUENZA" e "14 INFECÇÃO PELO RINOVÍRUS". Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul. Extensionista no estudo da expressão artística como ferramenta de educação em saúde.

WANESSA DA SILVA PERES BEZERRA: Autora dos seguintes capítulos deste livro: "8 HPV", "15 TUBERCULOSE", "16 PARACOCCIDIOIDOMICOSE" e "17 PNEUMONIAS". Revisora geral do livro. Doutoranda e mestra em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Enfermeira na Secretaria de Saúde Municipal de Campo Grande- MS, na Atenção Básica e na Urgência e Emergência.

WELLYNGTON MATHEUS DE SOUZA SANTIAGO: Autor do capítulo "21 PARASITOSES" deste livro. Mestrando no programa de pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED/UFMS). Graduado em Ciências Biológicas Licenciatura pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/INBIO).

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

DOENÇAS INFECCIOSAS DE RELEVÂNCIA NO BRASIL

Atena Editora
Ano 2021

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br
DOENÇAS INFECCIOSAS
DE RELEVÂNCIA
NO BRASIL
Atena
Editora
Ano 2021